

TEMATSEPAAMIN, OKSATSEPAAMIN JA TSOPIKLONIN
JÄÄNNÖSPITOISUUDET IÄKKÄILLÄ POTILAILLA
PITOISUUKSIEN YHTEYS ITSE ARVIOITUUN TERVEYTEEN JA
TOIMINTAKYKYYN

Sari Huttunen
Pro gradu -tutkielma
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja lääkehoidon osasto
Kliinisen farmasian ryhmä

Toukokuu 2014



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Laitos Institution – Department Farmakologian ja lääkehoidon osasto. Kliinisen farmasian ryhmä.	
Tekijä/Författare – Author Sari Huttunen			
Työn nimi Arbetets titel – Title Tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin jäänköspitoisuudet iäkkäillä potilailla. Pitoisuuksien yhteys itse arvioituun terveyteen ja toimintakykyyn.			
Oppiaine Läroämne – Subject Sosiaalifarmasia			
Työn laji Arbetets art – Level Pro gradu		Aika Datum – Month and year Toukokuu 2014	Sivumäärä Sidoantal – Number of pages 63
Tiivistelmä Referat – Abstract <p>Bentsodiatsepiineja ei suositella käytettäväksi pitkäaikaisesti osana iäkkäiden lääkehoitoa. Elimistössä tapahtuvat ikääntymismuutokset pidentävät bentsodiatsepiinien vaikutusaikaa ja kasvattavat haittavaikutusten riskiä pitkäaikaisessa käytössä. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy useita haittavaikutuksia, kuten kognitiivisten kykyjen heikentyminen ja kaatumisriskin suureneminen. Kuitenkin bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteydestä lääkevaikutukseen ja haittoihin iäkkäillä on vain vähän tutkittua tietoa, erityisesti pitkäaikaisessa käytössä.</p> <p>Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli määrittää pitkäaikaisesti käytettyjen tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin aamulla mitattujen seerumin lääkeainepitoisuuksien suuruutta ja niiden yhteyttä potilaiden ikään, sukupuoleen, munuaisten toimintaan, käytettyyn lääkeannokseen sekä haastattelulla mitattuun terveyteen, toimintakykyyn sekä unen ja virkeyden kokemiseen. Tutkimuksen aineisto kerättiin Porin kaupunginsairaalassa vuonna 2004. Potilaat olivat 60–98-vuotiaita (mediaani 81) ja enemmistö (79 %) heistä oli naisia. Jäänköspitoisuudet mitattiin tematsepaamia (n=14), oksatsepaamia (n=11) ja tsopiklonia (n=28) säännöllisesti käyttäneiltä potilailta.</p> <p>Tulosten perusteella seerumin oksatsepaamipitoisuudella oli positiivinen korrelaatio edellisenä iltana ($p<0,001$) ja koko edellisenä päivänä ($p=0,003$) käytettyyn lääkeannokseen. Lisäksi oksatsepaamipitoisuudet olivat suuremmat ilta-annoksen myöhemmin (21:00–02:45) saaneilla potilailla ($p=0,017$) verrattuna annoksen aikaisemmin saaneisiin (15:35–19:00). Tematsepaamilla ja tsopiklonilla yhteydet annoksiin ja annosteluajankohditiin eivät olleet yhtä selkeitä, mihin saattaa vaikuttaa niiden pienempi hajonta annoksissa ja annosteluajankohdissa oksatsepaamiin verrattuna. Suuremmat tsopiklonipitoisuudet näyttävät liittyvän iäkkäiden päiväaikaiseen väsymykseen ($p=0,087$). Lisäksi oksatsepaamipitoisuudet olivat suuremmat itsenäisesti liikkuvilla ($p=0,017$) sekä kauppa-asioihin itse osallistuvilla ($p=0,044$) verrattuna avustusta tarvitseviin. Tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin aamulla mitatuista seerumin lääkeainepitoisuuksista ei löydy selkeitä yhteyksiä potilaiden itse arvioimaan terveyteen, toimintakykyyn ja uneen muutamaa heikkoa yhteyttä lukuun ottamatta. Tästä johtuen näiden bentsodiatsepiinien jäänköspitoisuuksien rutiininomaiselle mittaamiselle iäkkäillä ei näytä olevan kliinisiä perusteita.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Bentsodiatsepiini, jäänköspitoisuus, tematsepaami, oksatsepaami, tsopikloni, iäkkäät, itsekoettu terveys			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmakologian ja lääkehoidon osasto.			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaajat: neurologian kliininen opettaja, hallinnollinen erikoistuva lääkäri, LL Juha Puustinen, Turun yliopisto, Turun yliopistollinen keskussairaala, Neurotoimialue ja professori, FaT Marja Airaksinen, Helsingin yliopisto.			



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Laitos Institution – Department Division of Pharmacology and Pharmacotherapy, Clinical Pharmacy Group.	
Tekijä/Författare – Author Sari Huttunen			
Työn nimi/Arbetets titel – Title Temazepam, oxazepam and zopiclone residual concentration in aged patients. Associations with self-perceived health and functional abilities.			
Oppiaine Läroämne – Subject Social pharmacy			
Työn laji/Arbetets art – Level Master's thesis		Aika/Datum – Month and year May 2014	Sivumäärä/Sidoantal – Number of pages 63
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Long-term use of benzodiazepines is not recommended in the aged. Elimination of these drugs is delayed in the aged, which can prolong drug action and expose users to adverse effects. Long-term benzodiazepine use is associated with many adverse effects, including cognitive impairment and falls. However, there are only few published studies dealing with associations between benzodiazepine concentration and clinical outcomes in the aged in long-term use.</p> <p>The aim of this study was to explore association of residual concentration of temazepam, oxazepam and zopiclone with age, gender, kidney function, drug dose and clinical outcomes, such as self-perceived health and functional abilities in aged patients. The data were collected in Pori City Hospital in July 2004. The patients were between 60–98 years of age (median 81) and the majority (79%) of them were women. Residual drug concentrations were analysed from serum from patients using temazepam (n=14), oxazepam (n=11) or zopiclone (n=28) regularly.</p> <p>Residual oxazepam concentration correlated positively with evening dose ($p<0.001$) and daily dose ($p=0.003$). Also oxazepam concentration was higher ($p=0.017$) in patients who took the last dose later (21:00–02:45) compared to patients with earlier dosing time (15:35–19:00). There was no such association between temazepam or zopiclone and dose or dosing time. This might be explained by the fact that there was more dispersion in the dose and dosing time of oxazepam compared to temazepam and zopiclone. There were no other associations between drug concentrations and demographic variables studied. Concerning associations with clinical outcomes, zopiclone concentration tended to be higher in patients who often felt themselves tired during daytime ($p=0.087$). Surprisingly, residual serum concentration of oxazepam seemed to be higher in patients who were able to walk and manage their shopping independently. Apart from these findings, residual concentration of temazepam, oxazepam and zopiclone associated poorly with clinical outcomes. These findings do not support routine monitoring of residual benzodiazepine concentrations in aged patients.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Benzodiazepine, residual concentration, oxazepam, temazepam, zopiclone, aged, self-perceived health			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Division of Pharmacology and Pharmacotherapy.			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Supervisors: Clinical Lecturer in Neurology, Associate Administrative Physician, M.D. Juha Puustinen, University of Turku, University Hospital of Turku, Division of Clinical Neuroscience and Professor Ph.D. Marja Airaksinen, University of Helsinki.			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO.....	1
KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2 BENTSODIATSEPIINIEN KÄYTTÖ SUOMESSA	2
2.1 Bentsodiatsepiinien luokittelu.....	2
2.2 Bentsodiatsepiinien käytön yleisyys.....	2
2.2.1 Käyttö koko väestössä	2
2.2.2 Käyttö iäkkäillä	4
2.3 Suositukset bentsodiatsepiinien käytöstä iäkkäillä.....	5
3 KÄYTTÖAIHEET JA VAIKUTUKSET	7
3.1 Farmakodynamiikka	8
3.2 Unihäiriöt ja niiden hoito bentsodiatsepiineilla.....	9
3.3 Pitkäaikaisen käytön haittavaikutukset.....	11
3.3.1 Kognitiiviset haitat.....	11
3.3.2 Vaikutukset terveyteen ja toimintakykyyn	13
4 IKÄÄNTYMISEN VAIKUTUS BENTSODIATSEPIINIEN FARMAKOKINETIIKKAAN.....	14
4.1 Ikääntymismuutokset elimistössä.....	14
4.2 Farmakokinetiikka	15
4.3 Metaboliset yhteisvaikutukset.....	19
5 BENTSODIATSEPIINIPITOISUUDET JA NIIDEN YHTEYS LÄÄKEVAIKUTUKSEEN JA HAITTOIHIN	23
5.1 Tiedonhaku	23
5.2 Bentsodiatsepiinipitoisuudet nuorilla ja iäkkäillä	23
5.3 Pitoisuuksien yhteys mitattuun lääkevaikutukseen ja haittoihin	27
TUTKIMUSOSA.....	32
6 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	32
7 AINEISTO JA MENETELMÄT	32
7.1 Aineiston keräys.....	32
7.2 Aineiston analysointi	35
8 TULOKSET	36
8.1 Potilaat.....	36
8.1.1 Potilaiden taustatiedot	36
8.1.2 Potilaiden bentsodiatsepiinipitoisuudet ja käytetyt annokset	39
8.2 Taustamuuttujien yhteys jäännöspitoisuuksiin	40

8.3 Taustamuuttujien yhteys käytettyihin lääkeannoksiin.....	43
8.4 Jäännöspitoisuuksien yhteys itse koettuun terveyteen ja toimintakykyyn.....	43
9 POHDINTA.....	48
10 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	53
KIRJALLISUUSLUETTELO	54
LIITE 1	64

TUTKIELMASSA KÄYTETYT KESKEISET KÄSITTEET

Bentsodiatsepiini	Tuskaisuutta vähentävä, rauhoittava, lihasten jännitystä vähentävä ja kouristuksia ehkäisevä lääkeaine. Tässä opinnäytetyössä termi bentsodiatsepiini käsittää myös bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkeaineet (tsopikloni, tsolpideemi, tsaleploni).
Bentsodiatsepiinijohdos	Bentsodiatsepiinijohdoksella tarkoitetaan kemialliselta rakenteeltaan perinteisiä bentsodiatsepiineja, joihin eivät kuulu bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkeaineet.
Bentsodiatsepiinin kaltainen lääkeaine	Tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni, jotka eroavat muista bentsodiatsepiineista kemialliselta rakenteeltaan, mutta joiden farmakodynaaminen vaikutusmekanismi on sama.
Farmakodynamiikka	Lääkeaineen vaikutukset ja vaikutusmekanismit elimistössä.
Farmakokinetiikka	Lääkeaineen vaiheet elimistössä, imeytyminen, jakautuminen, metabolia ja erittyminen.
Iäkäs henkilö	Tutkimuksissa iäkkyyden alaraja vaihtelee ja on yleisimmin 60–75 vuotta. Tässä opinnäytetyössä iäkkäillä tarkoitetaan yli 60-vuotiaita henkilöitä.
Jäännöspitoisuus	Jäännöspitoisuus tarkoittaa yleensä pitkäaikaisesti käytetyn lääkkeen tasaista, juuri ennen seuraavaa lääkeannosta mitattavaa lääkeainepitoisuutta (vakaan tilan pitoisuus). Tässä opinnäytetyössä jäännöspitoisuudella tarkoitetaan myös illalla annostellun unilääkkeen plasman tai seerumin lääkeainepitoisuutta seuraavana aamuna.
Sedaatio	Lääkkeen väsyttävä / rauhoittava vaikutus

1 JOHDANTO

Bentsodiatsepiineja käytetään usein pitkäaikaisesti osana iäkkäiden lääkitystä (Hartikainen ym. 2003a, Rikala ym. 2011). Väestössä bentsodiatsepiinien käyttömäärät ovat kuitenkin vähentyneet viimeisen seitsemän vuoden ajan (Suomen lääketilasto 2008, 2009 ja 2012). Vuonna 2012 eniten käytettyjä bentsodiatsepiineja olivat diatsepaami, oksatsepaami, tematsepaami ja tsopikloni. Fimean iäkkäiden tietokannan mukaan bentsodiatsepiineista oksatsepaamia, loratsepaamia, tematsepaamia, tsopiklonia ja tsolpideemia voidaan käyttää varauksin yli 75-vuotiaiden henkilöiden lääkinnässä lyhytaikaisesti, kun taas muiden bentsodiatsepiinien käyttöä tulisi välttää (Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea 2013a).

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiseen käyttöön on yhdistetty useita haittavaikutuksia, kuten kognitiivisten kykyjen alenemista, suurentunutta riskiä masennukselle, yleisen terveydentilan heikkenemistä ja kaatumisalttiuden lisääntymistä (Barker ym. 2004a, Puustinen ym. 2007, Woolcott ym. 2009, van Vliet ym. 2009). Bentsodiatsepiinien käyttöön unilääkkeinä näyttää liittyvän suhteessa enemmän haittavaikutuksia hyötyihin verrattuna (Holbrook ym. 2000). Bentsodiatsepiinien farmakokinetiikassa tapahtuvat muutokset iäkkäillä pidentävät niiden vaikutusaikaa ja lisäävät siten haittavaikutusten riskiä (Greenblatt ym. 1991, Kivelä 2004). Näillä muutoksilla ja muilla käytettävillä lääkkeillä saattaa olla vaikutusta iäkkäiden bentsodiatsepiinipitoisuuksiin. Varsinkin pitkäaikaisessa käytössä iäkkäiden bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteyksistä lääkevaikutuksiin ja haittoihin on hyvin vähän tutkittua tietoa.

Tämän opinnäytetyön kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on yhdistää julkaistu tieto bentsodiatsepiinien pitoisuuksiin vaikuttavista tekijöistä sekä pitoisuuksien yhteyksistä lääkevaikutuksiin ja haittoihin. Tarkoituksena on keskittyä erityisesti iäkkäillä tehtyihin tutkimuksiin. Tutkimusosan tavoitteena on määrittää yhteyksiä unilääkkeinä käytettävien tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin aamulla mitattujen jäännöspitoisuuksien ja potilaiden taustatekijöiden sekä potilaiden itse kokeman terveyden, toimintakyvyn sekä unen ja virkeyden kokemisen välillä 60 vuotta täyttäneillä potilailla.

KIRJALLISUUSKATSAUS

2 BENTSODIATSEPIINIEN KÄYTTÖ SUOMESSA

2.1 Bentsodiatsepiinien luokittelu

Suomessa on markkinoilla yksitoista bentsodiatsepiinijohdosta ja kolme bentsodiatsepiinien kaltaista lääkeainetta (taulukko 1). Anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokituksen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) mukaisesti bentsodiatsepiinit kuuluvat hermostoon vaikuttavien lääkkeiden ryhmään (N), ja ne jakautuvat alaluokkiin N03A epilepsialäkkeet, N05B neuroosiläkkeet ja rauhoittavat aineet, sekä N05C uniläkkeet (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, 2013b). Uniläkkeiden ryhmä jakautuu edelleen bentsodiatsepiinijohdoksiin (N05CD) ja bentsodiatsepiinien kaltaisiin lääkeaineisiin (N05CF). Näiden lisäksi luokassa N06CA01 on klooridiatsepoksidin ja amitriptyliinin yhdistelmävalmisteita, kauppanimillä Klotriptyl® ja Limbitrol®.

2.2 Bentsodiatsepiinien käytön yleisyys

2.2.1 Käyttö koko väestössä

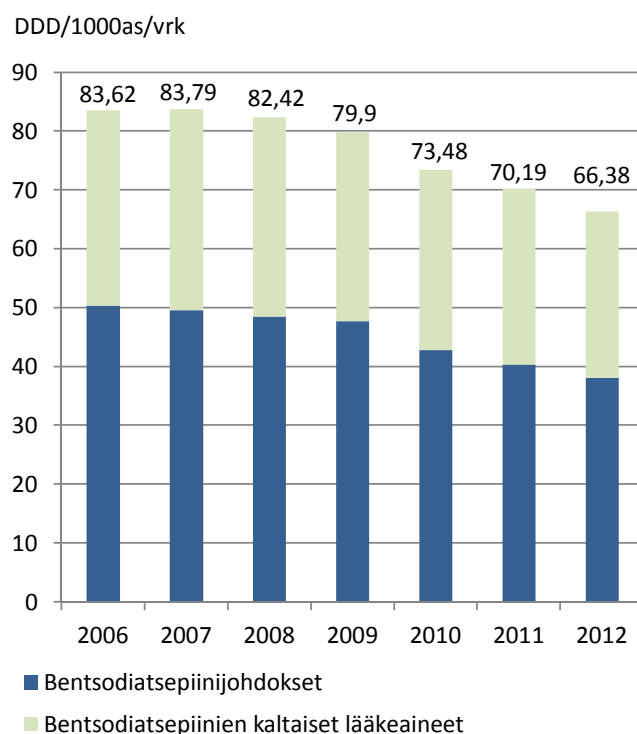
Bentsodiatsepiinien käyttö on laskenut Suomessa vuoden 2007 jälkeen (kuva 1). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean ja Kansaneläkelaitoksen julkaisemassa Suomen lääketilastossa (2012) kulutus esitetään määriteltyinä vuorokausiannoksina (defined daily dose, DDD) väestöön ja aikaan suhteutettuna (DDD/1000as/vrk). Luku ilmoittaa promilleina sen osuuden väestöstä, joka teoriassa on käyttänyt päivittäin määriteltyä vuorokausiannosta. Tilaston mukaan vuonna 2012 neuroosiläkkeiden ja rauhoittavien aineiden (N05B) kulutus oli 25,6 DDD/1000 as/vrk, mikä oli 4 % vähemmän kuin edellisellä vuotena. Ryhmän käytetyimpiä lääkeaineita olivat diatsepaami (7,4 DDD/1000 as/vrk), oksatsepaami (6,5 DDD/1000 as/vrk) ja alpratsolaami (6,4 DDD/1000 as/vrk).

Taulukko 1. Suomessa markkinoilla olevien bentsodiatsepiinien kauppanimet ja tablettivahvuudet ATC-luokituksen mukaan (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2013b).

ATC-Luokka	Nimi	Kauppanimiä	DDD (mg)
N03A	Epilepsialääkkeet		
N03AE	Bentsodiatsepiinijohdokset		
N03AE01	Klonatsepaami	Rivatril, Rivotril	8
N05B	Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet		
N05BA	Bentsodiatsepiinijohdokset		
N05BA01	Diatsepaami	Diapam, Desitin, Medipam, Stesolid	10
N05BA02	Klooridiatsepoksidi	Risolid	30
N05BA04	Oksatsepaami	Opamox, Oxamin	50
N05BA06	Loratsepaami	Temesta	2,5
N05BA09	Klobatsaami	Frisium	20
N05BA12	Alpratsolaami	Xanor	1
N05C	Unilääkkeet		
N05CD	Bentsodiatsepiinijohdokset		
N05CD02	Nitratsepaami	Insomin	5
N05CD05	Triatsolaami	Halcion	0,25
N05CD07	Tematsepaami	Tenox	20
N05CD08	Midatsolaami	Dormicum	15
N05CF	Bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkeaineet		
N05CF01	Tsopikloni	Imovane	7,5
N05CF02	Tsopideemi	Somnor, Stella, Stilnoct	10
N05CF03	Tsaleploni	Sonata	

DDD = Defined Daily Dose, keskimääräinen vuorokausiannos

Unilääkkeinä käytettävien bentsodiatsepiinijohdosten (N05CD) kulutus (13,2 DDD/1000 as/vrk) väheni 9 % vuonna 2012, ja bentsodiatsepiinien kaltaisten unilääkkeiden (N05CF) kulutus (28,3 DDD/1000 as/vrk) väheni 5 % edellisestä vuodesta (Suomen lääketilasto 2012). Käytetyimpiä unilääkkeitä olivat tsopikloni (21,6 DDD/1000 as/vrk) ja tematsepaami (11,9 DDD/1000 as/vrk). Kulutusluvut perustuvat kahden suurimman lääketukkukaupan Oriolan ja Tamron myyntiluvallisten ihmislääkevalmisteiden myyntiin apteekeille ja sairaaloille ja kertovat kulutuksen koko väestössä. Yksittäisistä ikäryhmistä iäkkäät käyttävät bentsodiatsepiineja muuta väestöä enemmän (Konu ym. 2010, Rikala ym. 2011, Suomen lääketilasto 2012).



Kuva 1. Suomessa käytettävien bentsodiatsepiinijohdosten ja bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkeaineiden käyttömäärät DDD/1000as/vrk vuosina 2006–2012 (Suomen lääketilasto 2008, 2009 ja 2012).

2.2.2 Käyttö iäkkäillä

Iäkkäistä yli 65-vuotiaista suomalaisista 8 % sai Kela-korvausta neuroosi- ja rauhoittaviksi lääkkeiksi luokitelluista bentsodiatsepiinijohdoksista (N05BA) ja 6 % unilääkkeiksi luokitelluista bentsodiatsepiinijohdoksista (N05CD) vuonna 2007 (Konu ym. 2010). Selvästi eniten käytettyjä yksittäisiä lääkeaineita iäkkäillä olivat tematsepaami (5,5 %) ja oksatsepaami (4,1 %). Luvut sisältävät kuitenkin vain Kela-korvauksen saaneiden käyttäjien osuuden. Todellinen luku on oletetusti suurempi, sillä esimerkiksi tematsepaamista sai vuonna 2007 Kela-korvauksen vain suurimmasta sadan tabletin pakkauskootta. Mukana ei ole myöskään bentsodiatsepiinien kaltaisten unilääkkeiden osuutta (N05CF).

Kuopio 75+ tutkimuksessa selvitettiin yli 75-vuotiaiden, kotona asuvien iäkkäiden lääkkeiden käyttöä väestöön pohjautuvana poikkileikkaustutkimuksena vuosina 1998–2003 (Hartikainen ym. 2003a). Tutkimuksen alussa 30 % potilaista käytti jotain bentsodiatsepiinia. Bentsodiatsepiinien käyttö oli todennäköisintä iäkkäimmillä (yli 85-vuotiailla) potilailla. Dementiaa sairastavat söivät kaiken kaikkiaan enemmän lääkkeitä ja ennen kaikkea enemmän psyykenlääkkeitä kuin muut iäkkäät (Hartikainen ym. 2003b). Vuosina 2004–2007 Kuopiossa kerätyn aineiston perusteella yli 75-vuotiaista avohoidon potilaista 31 % käytti bentsodiatsepiineja vuonna 2004, ja heistä 55 % pitkäaikaisesti koko kolmen vuoden seurantajakson ajan (Rikala ym. 2011).

Koko väestön tasolla mitattuna bentsodiatsepiinien kulutus on laskenut vuoden 2007 jälkeen (Suomen lääketilasto 2008, 2009 ja 2012). Luvut eivät kuitenkaan kerro kulutuksen muutosta eri ikäryhmissä. Yhtenä syynä laskevaan käyttöön saattavat olla suositukset iäkkäiden bentsodiatsepiinien käytöstä, jotka ovat lisänneet terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuutta bentsodiatsepiinien käytön haitoista iäkkäillä.

2.3 Suositukset bentsodiatsepiinien käytöstä iäkkäillä

Vuonna 2007 ilmestyneessä iäkkäiden lääkehoitoa käsittelevässä Kapseli-sarjan julkaisussa bentsodiatsepiineja suositellaan käytettäväksi iäkkäillä vain lyhytaikaisesti, korkeintaan 2–3 viikon ajan (Kivelä ja Räihä 2007). Suosituksen mukaan unettomuuteen soveltuvin vaihtoehto on keskipitkävaikutteinen tematsepaami annoksella 10 mg illalla. Voimakkaan ahdistuneisuuden hoitoon parhaiten soveltuu oksatsepaami pienellä annoksella (7,5–15 mg) aamuisin. Sen sijaan pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja (diatsepaami, klooridiatsepoksidi ja nitratsepaami) ei suosituksen mukaan tulisi käyttää iäkkäillä ollenkaan, koska niiden puoliintumisaika iäkkäillä on pitkä ja kumuloitumisvaara suuri.

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimean julkaisema Iäkkäiden lääkityksen tietokannan valmistelu aloitettiin Fimean asettamassa (ROHTO) työryhmässä vuonna 2008 ja se valmistui elokuussa 2010. Tietokanta luokittelee lääkeaineet luokkiin A-D

niiden sopivuuden mukaan 75 vuotta täyttäneille potilaille (Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea 2013a). Bentsodiatsepiineista tematsepaami, oksatsepaami, loratsepaami, tsopikloni ja tsolpideemi kuuluvat luokkaan C, eli sopivat varauksin iäkkäille (taulukko 2). Niiden käytön tulisi suosituksen mukaan olla lyhytaikaista (enintään 2-4 viikkoa) ja niitä ei tulisi käyttää uniapneapotilaiden hoidossa tai yhdessä muiden unilääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden kanssa. Pitkäaikainen käyttö tulisi lopettaa asteittain niin, että vieroitus kestäisi vähintään yhden kuukauden käyttövuotta kohden. Muut bentsodiatsepiinit kuuluvat tietokannan mukaan luokkaan D, eli niiden käyttöä tulisi välttää.

Taulukko 2. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan suositus bentsodiatsepiinien käytöstä (Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea 2013a).

Bentsodiatsepiini	Luokka	Suositus	Huomautus
Loratsepaami	C	Soveltuu varauksin iäkkäillä	Älä käytä annosta yli 1 mg/vrk
Oksatsepaami	C	Soveltuu varauksin iäkkäillä	Sopiva aloitusannos 7,5 mg
Tematsepaami	C	Soveltuu varauksin iäkkäille	Sopiva aloitusannos 5–10 mg
Tsopikloni	C	Soveltuu varauksin iäkkäille	Sopiva aloitusannos 3,75 mg
Tsolpideemi	C	Soveltuu varauksin iäkkäille	Sopiva aloitusannos 5 mg
Alpratsolaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	
Diatsepaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	
Klobatsaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	
Klonatsepaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	
Klooridiatsepoksidi	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	
Midatsolaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	Huomioi runsaat yhteisvaikutukset
Nitratsepaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	
Triatsolaami	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	Huomioi runsaat yhteisvaikutukset
Tsaleploni	D	Vältä käyttöä iäkkäillä	Huomioi runsaat yhteisvaikutukset

Kansainvälisistä suosituksista American Geriatrics Society:n julkaisema Beers-kriteeristön tuoreimman päivityksen mukaan bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkeaineiden jatkuva (yli 90 päivää) käyttöä tulisi välttää (The American Geriatrics

Society 2012). Muut bentsodiatsepiinit määritellään iäkkäillä haitallisiksi, ja niiden käyttöä kehoitetaan välttämään iäkkäiden unettomuuden, ahdistuneisuuden ja alkoholivieroituksen hoidossa. Kriteeristö listaa iäkkäiden hoidossa potentiaalisesti haitalliset lääkeaineet ja se on tarkoitettu käytettäväksi yli 65-vuotiaiden hoidossa.

Sairauskohtaisissa suosituksissa dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoidossa voidaan American Psychiatric Associationin (2007) julkaiseman suosituksen mukaan käyttää bentsodiatsepiineja pienillä annoksilla, erityisesti dementiaan liittyvän ahdistuksen hoidossa. Suosituksen mukaan suositeltavimpia lääkeaineita ovat loratsepaami ja oksatsepaami, kun taas pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien käyttöä tulisi välttää. Muistisairauksien Käypä hoito -suosituksen (2010) mukaan pieniä annoksia keskipitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja voidaan käyttää käytösoireiden lyhytaikaisessa hoidossa, mutta niiden hyödyt ja haitat tulee arvioida ja huomioida tarvetta arvioitaessa.

3 KÄYTTÖAIHEET JA VAIKUTUKSET

Bentsodiatsepiinit ovat keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita, joiden pääasialliset vaikutukset ovat hypnoottinen ja sedatiivinen (väsyttävä), anksiolyyttinen (tuskaisuutta lieventävä), rauhoittava, antikonvulsiivinen (kouristuksia ehkäisevä) ja lihaksia rentouttava vaikutus (Mihic ja Harris 2011, Syvälahti ja Hietala 2013). Niiden käyttöaihteita ovat ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito, paniikkihäiriöt sekä unettomuuden ja epilepsian hoito. Bentsodiatsepiinien käyttöaiheisiin vaikuttavat pääasiassa erot vaikutusajassa sekä pienet eroavaisuudet vaikutuksissa. Esimerkiksi unettomuuden hoitoon käytetään lääkeaineita, joilla on lyhyt puoliintumisaika, kun taas epilepsialääkkeinä käytettyjen bentsodiatsepiinien puoliintumisaika on pitkä. Bentsodiatsepiinit eivät suurinakaan annoksina aiheuta anestesiaa, mutta riittävillä annoksilla niiden käyttö preanesteetteina on mahdollista (Mihic ja Harris 2011). Bentsodiatsepiinien käyttöön voi liittyä runsaasti haittavaikutuksia, kuten riippuvuutta, toleranssin kehittymistä hypnosedatiivisille vaikutuksille, unen rakenteen muutoksia, muistihäiriöitä, kognitiivisten ja psykomotoristen kykyjen heikentymistä, lopetukseen

liittyvää unettomuutta ja vieroitusoireita sekä suurilla annoksilla hengityksen lamaantumista (Syvälahti ja Hietala 2013).

3.1 Farmakodynamiikka

Bentsodiatsepiinit voimistavat aivojen yleisimmän inhibitorisen välittäjäaineen, gamma-aminovoihapon (GABA) vaikutusta GABA_A-reseptoriin aivoissa (Bormann 2000, Möhler ym. 2002, Roy-Byrne 2005). GABA_A on pentameerinen ionikanava-reseptori, johon bentsodiatsepiinit vaikuttavat positiivisina allosteerisina modulaattoreina edistään GABA:n sitoutumista reseptoriin. Tästä seuraa kloridikanavan aukeaminen ja hermosolun hyperpolarisaatio. Reseptorissa on oma sitoutumiskohta myös barbituraateille ja alkoholille. GABA_A-reseptorin antagonisti flumatseniili estää bentsodiatsepiinien sitoutumista reseptoriin ja sitä käytetään bentsodiatsepiinien yliannostusten hoidossa (Mihic ja Harris 2011).

GABA_A-reseptori koostuu viidestä eri alayksiköstä, jotka voivat muodostaa useita erilaisia GABA_A-reseptoreita (Möhler 2006). Suurin osa GABA_A-reseptoreista sisältää alayksiköiden yhdistelmän $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. Bentsodiatsepiinien pääsitoutumiskohta sijaitsee α/γ -yksikön pinnalla, mutta niiden on todettu sitoutuvan myös α/β -yksikön pinnalle (Sigel ja Steimann 2012). Alayksikön α_1 sisältävien reseptorien on todettu välittävän bentsodiatsepiinien sedatiivista, antikonvulsiivista ja muistia heikentävää (anterogradinen amnesia) vaikutusta (Olsen ja Sieghart 2008). α_2 -alayksikön sisältävät reseptorit on yhdistetty anksiolyyttiseen ja lihaksia rentouttavaan vaikutukseen, kun taas α_3 -alayksikön sisältävät reseptorit on yhdistetty anksiolyyttiseen ja antikonvulsiiviseen vaikutukseen. α_5 -alayksikön sisältävät reseptorit näyttävät vaikuttavan muistiin ja oppimiseen. GABA_A-reseptori voi kuitenkin sisältää kaksi erilaista α -alayyksikköä, mikä tekee vaikutusten erottelemisesta vaikeaa.

Ensimmäiset bentsodiatsepiinit kehitettiin 1960-luvulla ja siitä lähtien ne ovat olleet laajassa käytössä (Lader 2011). Sen jälkeen on kehitetty useita bentsodiatsepiineja ja niiden kaltaisia lääkeaineita, jotka eroavat bentsodiatsepiineista kemiallisen rakenteen osalta, mutta joiden farmakologinen vaikutus on samanlainen. Suomessa

anksiolyytteinä käytettävät bentsodiatsepiinit ovat 1,4-bentsodiatsepiinijohdoksia, jotka ovat rakenteeltaan hyvin lähellä toisiaan lukuun ottamatta alpratsolaamia (Syvälahti ja Hietala 2013). Epilepsialääkkeenä käytettävä klobatsaami on 1,5-bentsodiatsepiinijohdos.

Unettomuuden hoidossa käytettävistä bentsodiatsepiinien kaltaisista lääkeaineista tsopikloni on hypnosedatiivinen lääkeaine, joka kuuluu syklopyrrolonien ryhmään (Noble ym. 1998). Se sitoutuu GABA_A-reseptorissa oletettavasti samaan kohtaan bentsodiatsepiinijohdosten kanssa. Sen bentsodiatsepiinijohdoksista poikkeavan vaikutuksen on arveltu johtuvan erilaisesta sitoutumisesta reseptoriin ja mahdollisesti erilaisesta konformaation muutoksesta reseptorissa bentsodiatsepiinijohdoksiin verrattuna. Tsolpideemi puolestaan kuuluu kemiallisen rakenteen perusteella imidatsopyridiineihin (Holm ja Goa 2000). Tsolpideemin ja tsaleplonin on havaittu sitoutuvan ensisijaisesti vain α_1 -alatyypin sisältäviin GABA_A-reseptoreihin (Möhler 2006, Olsen ja Sieghart 2008). Tsolpideemilla on lisäksi keskitason affiniteetti α_2 - ja α_3 -alayksikön sisältäviin reseptoreihin, mutta se ei juuri sitoudu α_5 -alayksikön sisältäviin reseptoreihin. Näiden erojen on ajateltu selittävän tsolpideemin ja tsaleplonin heikomman anksiolyyttisen, antikonvulsivisen ja lihaksia rentouttavan vaikutuksen bentsodiatsepiinijohdoksiin verrattuna. Tästä syystä niitä käytetään ainoastaan unihäiriöiden hoidossa.

3.2 Unihäiriöt ja niiden hoito bentsodiatsepiineilla

Bentsodiatsepiineista käytetyin ryhmä vuonna 2012 oli unettomuuden hoitoon käytettävät bentsodiatsepiinit ja niistä erityisesti bentsodiatsepiinien kaltaiset unilääkkeet (Suomen lääketilasto 2012). American Academy of Sleep Medicine (2005) määritelmän mukaan unettomuudella tarkoitetaan vaikeutta nukahtaa, liian lyhyttä yöunta tai huonoa unen laatua, johon liittyy myös haittaa aiheuttava valvarenaikainen toimintakyvyn heikkeneminen. Unettomuuden oireista kärsii aikuisväestöstä arviolta noin 30–48 % ja kroonisesta unettomuudesta arviolta 5–15 % ja unihäiriöt yleistyvät iän mukana (Unettomuus, Käypä hoito -suositus 2008). Ruotsalaisen kyselytutkimuksen mukaan 81-vuotiailla oli 60 % enemmän uniongelmia verrattuna 60–66-vuotiaisiin

(Hellström ym. 2014). Ikääntyminen muuttaa unen rakennetta, mikä osaltaan altistaa uniongelmile (Redline ym. 2004). Uni jakautuu REM-uneen (rapid eye movement sleep) ja ei-REM-uneen, josta syvyysasteita 1–2 pidetään kevyen unen jaksoina ja 3–4 syvän unen jaksoina (Carskadon ja Dement 2005). Iän myötä kevyen unen määrä lisääntyy ja syvän unen määrä vähenee (Bliwise 2005). Unen rakenteen muutoksien on havaittu olevan merkittävämpiä miehillä kuin naisilla (Redline ym. 2004). Kuitenkin iäkkäiden unettomuus on yleisempää naisilla (Makhlouf ym. 2007, Hellström ym. 2014). Yli 60-vuotiaiden uniongelmat on yhdistetty vähäiseen ulkoilemiseen sekä huonoon tai kohtalaiseen itse koettuun terveydentilaan (Hellström ym. 2014). Hoitokodissa asuvilla iäkkäillä unettomuuden tyypillisimpiä oireita olivat vaikeus nukahtaa, huono unen laatu, vaikeus ylläpitää unta ja lyhyt uniaika (Makhlouf ym. 2007).

Unettomuutta voidaan hoitaa sekä lääkkeellisillä, että lääkkeettömillä hoidoilla (Unettomuus, Käypä hoito -suositus 2008). Bentsodiatsepiinien on todettu olevan tehokkaita lyhytaikaisen unettomuuden hoidossa aikuisväestössä (Dündar ym. 2004). Meta-analyysin mukaan bentsodiatsepiinien käyttö lyhensi nukahtamisaikaa keskimäärin 4,2 minuuttia ja pidensi kokonaisnukkumisaikaa 62 minuuttia plaseboon verrattuna (Holbrook ym. 2000). Potilaiden itse arvioimassa nukahtamisajassa bentsodiatsepiinit lyhensivät nukahtamisaikaa huomattavasti enemmän (14,3 min). Bentsodiatsepiinien käyttäjät kokivat useammin myös haittavaikutuksia, kuten päiväaikaista väsymystä sekä huimausta ja sekavuutta. Haittavaikutuksiin suhteutettuna bentsodiatsepiinien pitkäaikaisen käytön hyödyt jäivät hyvin vähäisiksi. Eri valmisteiden väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitseviä eroja. Uudemmassa meta-analyysissä bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkeaineet lyhensivät nukahtamisaikaa keskimäärin 22 minuuttia plaseboon verrattuna (Huedo-Medina ym. 2012). Plasebovaikutuksen osuus unilääkevaikutuksessa on merkittävä, sillä plasebon ja lääkeaineen yhteenlaskettu vaikutus nukahtamisaikaan oli 42 minuuttia. Tutkimuksessa vaikutus oli voimakkain suurilla lääkeannoksilla ja nuorilla naisilla. Mahdollisia haittavaikutuksia ei huomioitu.

Haastattelututkimuksessa bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkeaineiden hyödyistä ja haitoista ei löydetty eroa verrattuna muihin bentsodiatsepiineihin (Siriwardena ym.

2008). Sen sijaan useampi tsopiklonin, tsolpideemin ja tsaleplonin käyttäjä oli yrittänyt vieroittautua tai suunnitteli vieroittautumista näistä lääkkeistä verrattuna muihin bentsodiatsepiineihin. Lisäksi tsopikloni ei meta-analyysin mukaan lyhentänyt nukahtamisaikaa bentsodiatsepiini-johdoksia tehokkaammin, mutta unen kesto oli lyhyempi (23 min) tsopiklonin käyttäjillä (Holbrook ym. 2000). Haittojen osalta tsopikloni ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi bentsodiatsepiinijohdoksista. Bentsodiatsepiinien kaltaisilla lääkeaineilla ei siis näytä olevan haittojen suhteen etua verrattuna muihin bentsodiatsepiineihin. Bentsodiatsepiinien vaikutusta plaseboon verrattavassa nukahtamisajan lyhentymisessä (4,2–22 min) ja kokonaisnukkumisajan pidentymisessä (62 min) voidaan pitää melko pienenä, jos käytöstä aiheutuu huomattavia haittavaikutuksia käyttäjälle (Holbrook ym. 2000, Huedo-Medina ym. 2012). Käytön pitkittyessä haittojen määrä lisääntyy ja hyötyjen määrä vähenee.

3.3 Pitkäaikaisen käytön haittavaikutukset

Bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö on yhdistetty useisiin terveydellisiin ongelmiin aikuisväestössä sekä iäkkäillä. Pitkäaikainen käyttö voi altistaa kognitiivisten kykyjen alentumiselle, olla yhteydessä suurempaan masennusriskiin sekä lisätä kaatumisriskiä ja heikentää yleistä terveydentilaa (Barker ym. 2004a, Puustinen ym. 2007, Woolcott ym. 2009, van Vliet ym. 2009). Useimmat näistä oireista kuuluvat myös normaaliin vanhenemiseen. Siksi bentsodiatsepiinien pitkäaikaisen käytön ongelmat voivat korostua iäkkäillä käyttäjillä.

3.3.1 Kognitiiviset haitat

Kognitiivisilla kyvyillä tarkoitetaan tiedonkäsittelyn osa-alueita, kuten tarkkaavaisuus, toiminnanohjaus, abstrakti ajattelu, orientaatio, kielelliset toiminnot, muistitoiminnot ja visuaalinen hahmotuskyky (Muistisairaudet, Käypä hoito -suositus 2010). Kognitiivista suoriutumiskykyä voidaan mitata useilla testeillä, jotka pyrkivät mittaamaan eri osa-alueiden toimintoja. Yksi käytetyimmistä testeistä on Mini-Mental State Examination (MMSE), joka kartoittaa kykyä orientaation, muistin, tarkkaavaisuuden, laskemisen, kielen (nimeäminen, toistaminen ja kirjoittaminen) ja kuvion kopioinnin osalta (Folstein ym. 1975). Testin maksimipistemäärä on 30.

Bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö on meta-analyysin mukaan yhteydessä kognitiivisten toimintakykyjen heikkenemiseen aikuisilla (Barker ym. 2004a). Tutkijat jakoivat mitatut kognitiiviset toiminnot 12 alueeseen. Bentsodiatsepiinien käyttäjät suoriutuivat kontrolliryhmää heikommin kaikissa näistä osioista. Bentsodiatsepiinien keskimääräinen käyttöaika oli meta-analyysissä yhteensä 9,9 vuotta. Useissa tutkimuksissa ei mainittu aikaa bentsodiatsepiiniannoksen ja testaushetken välillä, mikä vaikeuttaa akuuttien ja kroonisten vaikutusten erottelua. Systemaattisessa katsauksessa bentsodiatsepiinijohdosten käyttö oli yhteydessä kognitiivisten kykyjen alentumiseen, johon liittyy tai ei liity muistin heikkenemistä (Tannenbaum ym. 2012). Kognitioita heikentävä vaikutus oli positiivisessa yhteydessä käytettyyn annokseen. Lisäksi iäkkäät (≥ 60 -vuotiaat) näyttivät tulosten mukaan olevan herkempiä pienille bentsodiatsepiiniannoksilla verrattuna nuorempiin ikäryhmiin. Myös bentsodiatsepiinien kaltaisilla lääkeaineilla havaittiin katsauksessa kognitiivisten toimintojen heikentymistä, mutta tulokset eivät olleet yhtä johdonmukaisia kuin bentsodiatsepiinijohdoksilla.

Mitattaessa bentsodiatsepiinien vaikutusta kognitiivisiin kykyihin iäkkäillä vaikeutena on erottaa ikääntymisen aiheuttama kognitiivisten kykyjen alentuminen lääkkeiden haittavaikutuksena tapahtuvasta alentumisesta. Ranskalaisessa EVA (the Epidemiology of Vascular Aging) seurantatutkimuksessa bentsodiatsepiineja kroonisesti käyttäneillä oli merkitsevästi kontrolliryhmää suurempi riski kognitiivisten kykyjen heikkenemiselle neljän vuoden seurantajakson aikana (Paterniti ym. 2002). Toisessa ranskalaisessa seurantatutkimuksessa yli 65-vuotiaiden bentsodiatsepiineja pitkäaikaisesti käyttävien kognitiivisten kykyjen taso oli kontrolliryhmää heikompi tasaisesti koko seurantajakson ajan, mutta kognitiivisen kykyjen heikkenemisnopeudessa ei ollut tilastollista eroa ryhmien välillä (Mura ym. 2013).

Bentsodiatsepiinien kognitiivisia kykyjä heikentävien vaikutusten pysyvyyttä lopettamisen jälkeen on myös määritetty useissa tutkimuksissa. Barkerin työryhmineen (2004b) tekemän meta-analyysin perusteella bentsodiatsepiinien käyttäjillä näkyy palautumista useilla osa-alueilla kuuden kuukauden aikana lopetuksen jälkeen. Kuitenkin he suoriutuivat edelleen kontrolliryhmää heikommin kaikissa kognitiivisten

kykyjen kategorioissa aistien käsittelyä lukuun ottamatta. Tutkijoiden mukaan tutkimusten seuranta-aika oli liian lyhyt, sillä osa kongitiivisten osa-alueiden palautumisista saattaa viedä yli puoli vuotta. Tuoreessa kotimaisessa tutkimuksessa pitkäaikaisilla bentsodiatsepiinien käyttäjillä (≥ 55 -vuotiailla) oli heikommat tulokset tarkkaavaisuutta ja psykomotorista suoriutumista mitanneissa testeissä tutkimuksen alussa, eikä merkitsevää parannusta tapahtunut kuudessa kuukaudessa lopetuksen jälkeen (Puustinen ym. 2014). Bentsodiatsepiinien kognitiota heikentävät vaikutukset saattavat siis olla pitkäkestoisia tai jopa pysyviä lopetuksen jälkeen. Bentsodiatsepiineja käytävillä iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) on lisäksi todettu olevan noin 50 % suurempi riski sairastua dementiaan ei-käyttäjiin verrattuna (Billioti de Gage ym. 2012).

3.3.2 Vaikutukset terveyteen ja toimintakykyyn

Bentsodiatsepiineja pitkäaikaisesti käytävillä (≥ 180 päivää) on havaittu olevan huonompi yleinen terveydentila, fyysinen toimintakyky ja mielenterveys verrattuna lyhytaikaisiin käyttäviin (Zandstra ym. 2002). Hollantilaisessa tutkimuksessa 85-vuotiailla bentsodiatsepiineja pitkäaikaisesti käyttäneillä todettiin yli kaksinkertainen riski masennusoireille kontrolliryhmään verrattuna (van Vliet ym. 2009). Bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö on myös yhdistetty heikentyneeseen itse arvioituun terveyteen yli 65-vuotiailla (Puustinen ym. 2007). Samassa tutkimuksessa löytyi yhteys myös bentsodiatsepiinien käytön ja haastattelulla mitatun huimauksen, vaikeuden nukahtaa yöllä heräämisen jälkeen ja aamuisen väsymyksen välillä. Lisäksi bentsodiatsepiinien käyttö oli yhteydessä voimakkaampiin masennusoireisiin depressio asteikolla (DEPS) mitattuna. Tutkimuksen aineisto on osittain sama kuin tämän tutkielman tutkimusosassa käytetty aineisto.

Bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö lisää meta-analyysin mukaan merkittävästi kaatumisriskiä (OR 1.57) yli 60-vuotiailla iäkkäillä (Woolcott ym. 2009). Kotimaisen systemaattisen katsauksen mukaan kaatumisriski näyttää olevan suurentunut paitsi pitkäaikaisen käytön, myös lyhytaikaisen käytön yhteydessä iäkkäillä (Hartikainen ym. 2007). Kaatumisriskiä voi nostaa muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien kanssa. Bentsodiatsepiinien käyttö yhdessä

opioidien kanssa on yhdistetty lisääntyneeseen murtumariskiin yli 65-vuotiailla (Nurminen ym. 2013). Samoin useamman bentsodiatsepiinin yhtäaikainen käyttö kasvattaa murtumariskiä (Nurminen ym. 2010). Molemmissa tutkimuksissa yhteys tuli esille vain miesten kohdalla.

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaisella käytöllä on runsaasti haittavaikutuksia, joiden riski korostuu iäkkäillä käyttäjillä (Greenblatt ym. 1992). Ikääntymisen lisäämä riski eri sairauksille ja yleisen terveyden ja kognitiivisten toimintojen laskulle korostavat bentsodiatsepiinien haittojen merkittävyyttä. Lisäksi ikääntymisen aiheuttamat muutokset elimistössä voivat pidentää bentsodiatsepiinien vaikutusaikaa (Rowland ja Tozer 2011).

4 IKÄÄNTYMISEN VAIKUTUS BENTSODIATSEPIINIEN FARMAKOKINETIIKKAAN

4.1 Ikääntymismuutokset elimistössä

Vanhenemisen tuomat fysiologiset muutokset elimistössä muuttavat lääkkeiden imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä elimistöstä (Kivelä 2004, Rowland ja Tozer 2011). Vanheneminen muuttaa elimistön koostumusta niin, että rasvakudoksen osuus lisääntyy ja lihasten osuus vähenee. Veden osuus pienenee ja samalla myös plasman tilavuus pienenee heikentäen verenkiertoa elimistössä. Maksassa lääkeainemetabolian teho heikkenee, erityisesti sytokromi P450-entsyymien (CYP) kautta hapettumalla metaboloituvilla lääkeaineilla (Schmucker 2001). Munuaisissa puolestaan munuaiskudoksen ja nefronien määrä vähenee (Kivelä 2004, Rowland ja Tozer 2011).

Ikääntyminen aiheuttaa aivoissa muutoksia, joilla on vaikutusta myös keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden vaikutukseen (Trifirò ja Spina 2011). Muutoksia tapahtuu molekyylitasolla ja keskushermoston rakenteessa ja ne eivät ilmene samalla laajuudella kaikilla aivoalueilla. Aivojen muutokset heikentävät muistia ja lisäävät muistisairauksien, kuten Alzheimerin taudin, Lewyn kappaleen taudin ja

vaskulaaridementian yleisyyttä (Peters 2006). Ikääntymisen on huomattu vaikuttavan useiden reseptorien lukumäärään, aktiivisuuteen ja muodostumiseen (McLean ja Le Couter 2004). GABA_A-reseptorien määrässä ei näytä tapahtuvan ikään liittyviä muutoksia, mutta viitteitä on ikääntymiseen liittyvistä muutoksista reseptorin alayksikkökoostumuksessa (Rissman ja Mobley 2011). Muutokset voivat johtaa bentsodiatsepiinien vaikutuksen voimistumiseen aivoissa. Midatsolaamilla on havaittu suurempi GABA:n vaikutusta voimistava vaikutus iäkkäiden rottien aivoissa nuorempiin verrattuna (Griffith ja Murchison 1995).

Ikääntymisen aiheuttamat biologiset muutokset elimistön koostumuksessa, maksassa ja munuaisissa vaikuttavat lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja altistavat iäkkäät suurempaan riskiin haitallisille lääkevaikutuksille (Rowland ja Tozer 2011). Lisäksi aivoissa tapahtuvat ikääntymismuutokset tekevät iäkkäistä herkempiä keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden vaikutuksille (Trifirò ja Spina 2011). Näiden lisäksi sairaudet ja käytettävien lääkkeiden suuri määrä tuovat omat muutoksensa lääkevaikutuksiin (Greenblatt ym. 1992, Neuvonen 2007).

4.2 Farmakokinetiikka

Bentsodiatsepiinien keskinäiset erot liittyvät pääasiassa niiden erilaiseen vaikutusaikaan (Lader 2011). Bentsodiatsepiinit voidaan jakaa lyhytvaikutteisiin, keskipitkävaikutteisiin ja pitkävaikutteisiin vaikutusajan mukaan. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) tarkoittaa aikaa, jossa puolet lääkeaineesta on metaboloitunut muiksi yhdisteiksi tai poistunut elimistöstä muuttumattomana (Rowland ja Tozer 2011). Puoliintumisaajan lisäksi vaikutusaikaan vaikuttavat mahdolliset aktiiviset metaboliitit, joilla on omat farmakokineettiset arvonsa. Vaikutusajan lisäksi bentsodiatsepiinit eroavat toisistaan maksan metaboliareitin osalta, taulukko 3. Bentsodiatsepiinit ovat rasvaliukoisia lääkeaineita, joten ikääntymisen aiheuttamalla muutoksilla elimistön koostumuksessa on vaikutusta useimpiin farmakokineettisiin arvoihin (taulukko 4).

Bentsodiatsepiinit imeytyvät yleisesti ottaen hyvin suun kautta annosteltuna (Lader 2011). Myös niiden jakautuminen on tehokasta. Koska bentsodiatsepiinit ovat

Taulukko 3. Bentsodiatsepiinien farmakokineettiset ominaisuudet.

Bentsodiatsepiini	Käyttöaie	Puoliintumisaika $t_{1/2}$ (h) ¹	Plasman proteiineihin sitoutuminen (%) ²	Pääasiallinen metaboliareitti ^{2,3}	Aktiivinen metaboliitti ^{2,3}
Alpratsolaami	Rauhoittava	6–20	80	CYP3A4, CYP3A5	alfa-hydroksialpratsolaami
Diatsepaami	Rauhoittava	24–48	95–98	CYP3A4, CYP2C19	desmetyylidiatsepaami, tematsepaami, oksatsepaami
Klobatsaami	Rauhoittava	18–42	80–90	CYP3A4, CYP2C19	N-desmetyylikllobatsaami
Klooridiatsepoksidei	Rauhoittava	6–27	90–98	CYP3A4	desmetyylikllooridiatsepoksidei, demoksepaami, desmetyylidiatsepaami
Loratsepaami	Rauhoittava	10–40	85–91	UGT	-
Oksatsepaami	Rauhoittava	6–20	86–99	UGT	-
Klonatsepaami	Epilepsia	20–60	85	CYP3A4	-
Midatsolaami	Unettomuus	1,5–3	95	CYP3A4	alfa-hydroksimidatsolaami
Nitratsepaami	Unettomuus	20–30	85–88	CYP3A4	-
Tematsepaami	Unettomuus	6–25	96	UGT	-
Triatsolaami	Unettomuus	2–5	89–94	CYP3A4	alfa-hydroksitriatsolaami
Tsopikloni*	Unettomuus	3,5–8	45	CYP3A4	N-oksiditsopikloni
Tsolpideemi*	Unettomuus	2–3	92	CYP3A4	-
Tsaleploni*	Unettomuus	1	60	CYP3A4	-

¹Schulz ym. 2012 ²Micromedex 2.0 2014 ³Mandrioli ym. 2008

rasvaliukoisia lääkeaineita, ne jakautuvat elimistön rasvakudokseen (Mihic ja Harris 2011). Niiden jakautumistilavuus kasvaa rasvakudoksen osuuden kasvaessa iän mukana (Rowland ja Tozer 2011). Diatsepaamilla jakautumistilavuuden on havaittu kasvavan lähes lineaarisesti iän mukana 15–82-vuotiailla (Klotz ym. 1975). Toisessa tutkimuksessa diatsepaamin jakautumistilavuus oli iäkkäillä (60–75-vuotiailla) keskimäärin puolet suurempi kuin 20–30-vuotiailla (Herman ym. 1996).

Taulukko 4. Bentsodiatsepiinien farmakokinetiikkaan vaikuttavia ikääntymismuutoksia elimistössä.

Muutos ikääntyessä	Vaikutus bentsodiatsepiinien farmakokinetiikkaan
Veden ja lihasten osuus elimistössä vähenee. Elimistön rasvan osuus lisääntyy. ¹	Jakautumistilavuus kasvaa. Lääkeaineen poistuminen elimistöstä hidastuu ja vaikutusaika pitenee.
Maksan ja munuaisten verenkierto ja toiminta heikkenee ²	Lääkeaineen poistuminen elimistöstä hidastuu ja vaikutusaika pitenee.
Plasman albumiinipitoisuus pienenee ¹	Vapaan lääkeaineen osuus plasmassa voi kasvaa.

¹Rowland ja Tozer 2011 ²Schmucker 2001

Rasvaliukoisuus aiheuttaa myös bentsodiatsepiinien voimakkaan sitoutumisen plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin (Mihic ja Harris 2011). Albumiinin määrä plasmassa laskee iän myötä (Greenblatt ym. 1980). Plasman albumiiniin sitoutuvilla lääkeaineilla tämä voi johtaa vapaan lääkeaineen osuuden kasvuun plasmassa. Loratsepaamilla ja oksatsepaamilla on havaittu vapaan lääkeaineen osuuden kasvu plasmassa suhteessa plasman albumiinin pitoisuuden pienentymiseen iän mukana, *ex vivo* (Chin ym. 2011). Tutkimuksessa muutokset olivat hyvin pieniä ja niiden kliininen merkitys on epäselvä. Lisäksi samassa tutkimuksessa tematsepaamilla vastaavaa yhteyttä ei löytynyt ollenkaan.

Bentsodiatsepiinien jakautuminen kudokseen pienentää niiden pitoisuutta plasmassa (Marvola ym. 2007, Rowland ja Tozer 2011). Siksi niiden määrä elimistössä voi olla suuri, vaikka pitoisuus plasmassa olisi pieni. Ikääntymisen aiheuttama jakautumistilavuuden suureneminen voi pienentää plasmapitoisuutta entisestään.

Tutkittaessa diatsepaamin kerta-annoksen jälkeistä plasmapitoisuutta, havaittiin plasmapitoisuuksien olevan iäkkäiden (keski-ikä 72,3) ryhmässä merkitsevästi alhaisempia nuorempiin (keski-ikä 21,8) verrattuna (Swift ym. 1985). Myös AUC-arvo (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala) oli pienempi iäkkäillä. Bentsodiatsepiinien pitoisuuksia kuvaavia tutkimuksia käsitellään tarkemmin kappaleessa 5.

Ikääntymisen aiheuttama jakautumistilavuuden kasvu ja plasmapitoisuuden pieneneminen pidentävät eliminaation puoliintumisaikaa (Rowland ja Tozer 2011). Diatsepaamin eliminaation puoliintumisaajan on havaittu kasvavan iän mukana samassa suhteessa jakautumistilavuuden kanssa (Klotz ym. 1975, Herman ym. 1996). Platten työryhmineen (1998) sai tutkimuksessaan midatsolaamin puoliintumisajaksi suonensisäisesti annosteltuna aikuisilla keskimäärin 3,3 tuntia ja 63–77-vuotiaiden ryhmässä 3,7 tuntia. Myös tsopiklonin puoliintumisaajan on havaittu suurentuvan iäkkäillä (60–68-vuotiailla) verrattuna nuorempiin ikäryhmiin (Gaillot ym. 1987). Samalla tavalla myös sukupuoli voi vaikuttaa puoliintumisaikaan. Greenblatt työryhmineen (1980) tutki oksatsepaamin kerta-annoksen jälkeisiä pitoisuuksia plasmassa ja havaitsi puoliintumisaajan olevan naisten ryhmässä selkeästi pidempi (9,7 tuntia) kuin miesten ryhmässä (7,8 tuntia). Samoin plasman huippupitoisuus oli naisten ryhmässä keskimäärin alhaisempi ja sillä oli negatiivinen korrelaatio painon suhteen sukupuolesta riippumatta. Bentsodiatsepiineillä ei sen sijaan ole useissa tutkimuksissa havaittu muutosta puhdistumassa iän mukana (Klotz ym. 1975, Swift ym. 1985, Herman ym. 1996).

Rasvaliukoisuuden ja runsaan plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi bentsodiatsepiinien eliminaatio munuaisten kautta on tehotonta (Marvola ym. 2007, Rowland ja Tozer 2011). Tästä syystä ne metaboloituvat ennen erittymistä pääasiassa maksassa, jossa metabolia muuttaa niitä pääasiassa vähemmän aktiiviseen ja helpommin eritettävään, yleensä vesiliukoisempaan muotoon. Bentsodiatsepiinit pääasialliset metaboliareitit ovat hapettuminen ja glukuronidaatio (Mandrioli ym. 2008). Hapettuminen tapahtuu CYP-entsyymien välityksellä, joista bentsodiatsepiinien metaboliassa keskeisin on CYP3A4. Osa hapettumisen kautta syntyvistä metaboliatuotteista on biologisesti aktiivisia yhdisteitä, jotka metaboloituvat edelleen

maksan UGT-entsyymien (uridiinidifosfaatti-glukuronyylitransferaasin) katalysoiman glukuronidaation kautta. Klooridiatsepoksidilla ja diatsepaamilla on useita aktiivisia metaboliitteja, jotka tekevät niistä hyvin pitkävaikutteisia (Schwartz ym. 1971, Andersson ym. 1994). Se sijaan oksatsepaami, loratsepaami ja tematsepaami eivät metaboloitu aktiivisiksi yhdisteiksi, joten niiden vaikutusaika on helpompi ennustaa puoliintumisajan perusteella (Mihic ja Harris 2011).

Maksan puhdistumaan voivat vaikuttaa ikä, sukupuoli, muu lääkitys ja geneettisen tausta (Andersson ym. 1994). Maksakirroosipotilailla diatsepaamin maksan metaboliitehon heikentyminen pidentää puoliintumisaikaa yli puolella terveisiin verrattuna (Klotz ym. 1975). Samoin tsolpideemin huippupitoisuuden on havaittu suurenevan maksan vajaatoiminnasta kärsivillä (Holm ja Goa 2000). Ikääntyminen vaikuttaa munuaisten toimintaan pienentäen munuaiskudoksen määrää, vähentäen nefronien määrää ja heikentäen munuaisten verenkiertoa (Kivelä 2004, Rowland ja Tozer 2011). Krooninen munuaisten vajaatoiminta lisääntyy lähes eksponentiaalisesti ikääntymisen seurauksena (Lamb ym. 2003). Munuaiskerästen suodatusnopeus (Glomerular Filtration Rate, GFR) alenee noin $1 \text{ ml min}^{-1}/1,73\text{m}^2/\text{vuosi}$ 40 ikävuoden jälkeen.

Ikääntymisen tuomat muutokset kehon koostumuksessa kasvattavat bentsodiatsepiinien jakautumistilavuutta, mikä pidentää puoliintumisaikaa ja pienentää kerta-annoksen jälkeistä plasman lääkeainepitoisuutta (Marvola ym. 2007, Rowland ja Tozer 2011). Pitkäaikaisessa käytössä suurentunut puoliintumisaika voi kuitenkin suurentaa iäkkäiden pitoisuuksia suhteessa nuorempiin. Lisäksi suurin osa bentsodiatsepiineista metaboloituu maksassa CYP-entsyymien välityksellä (Mandrioli ym. 2008). Iäkkäiden lisääntynyt lääkkeiden käyttö kasvattaa riskiä metabolisille interaktioille, jotka voivat nostaa tai laskea bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa (Herrlinger ja Klotz 2001).

4.3 Metaboliset yhteisvaikutukset

Bentsodiatsepiinit metaboloituvat pääasiassa maksassa CYP-entsyymien välityksellä (Herrlinger ja Klotz 2001). CYP3A4 on yksittäisistä entsyymeistä suurimmassa roolissa

bentsodiatsepiinien metaboliassa ja sen kautta välittyy myös suurin osa metabolisista interaktioista (Tanaka 1999). Muut lääkkeet saattavat lisätä tai estää CYP-entsyymien metaboloivaa tehoa voimistaen tai heikentäen bentsodiatsepiinien vaikutusta. Terveysportin SFINX-lääkeinteraktiotietokannan (2014) mukaan eniten luokan C ja D yhteisvaikutuksia bentsodiatsepiineistä on alpratsolaamilla, midatsolaamilla ja triatsolaamilla, taulukko 5. Tietokannassa interaktiot luokitellaan neljään luokkaan, joista luokalla A ei ole kliinistä merkitystä, luokalla B kliiniset seuraukset ovat epäselvät tai vaihtelevat ja luokilla C ja D on kliininen merkitys.

Bentsodiatsepiinit voivat vaikuttaa myös muiden lääkeaineiden metaboliaan (Tanaka 1999). Loratsepaami voi pienentää posakonatsolin pitoisuutta plasmassa indusoimalla sen glukuronidaation kautta tapahtuvaa puhdistumaa (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2014). Alpratsolaami puolestaan saattaa nostaa digoksiinin pitoisuuksia oletettavasti heikentämällä digoksiinin munuaispuhdistumaa. Klobatsaami voi nostaa muiden lääkeaineiden, kuten fenytoiinin pitoisuutta sekä pienentää esimerkiksi midatsolaamin pitoisuutta. Useat lääkeaineet saattavat siis vaikuttaa bentsodiatsepiinien maksametaboliaan tai toisinpäin, varsinkin CYP-metabolian läpikäyvien lääkkeiden kohdalla (Herrlinger ja Klotz 2001). Metabolian hidastuminen voi nostaa lääkeainepitoisuuksia ja altistaa haittavaikutuksille. Riski korostuu ikääntymisen myötä, koska todennäköisyys useiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön (polyfarmasia) kasvaa.

Taulukko 5. Bentsodiatsepiinien metaboliset yhteisvaikutukset, SFINX-lääkeinteraktiotietokannan (2014) interaktioluokat C ja D.

Bentso-diatsepiini	Metaboliareitti	Mahdollinen vaikutus bentsodiatsepiinien pitoisuuksiin	
		Nostaa pitoisuuksia	Laskee pitoisuuksia
Alpratsolaami	CYP3A4	bosepreviiri, dronedaroni, nefatsodoni, dekstropoksifeeni, fluoksetiini, fluvoksamiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri, telapreviiri, aprepitantti, atatsanaviiri, bosepreviiri, erytromysiini, flukonatsoli, vorikonatsoli,	teofylliini, karbamatsepiini, mäkikuisma, rifampisiini, mitotaani, fenytoiini
Diatsepaami	CYP3A4	CYP3A4 inhibiittorit	CYP3A4 induktorit
Klobatsaami	CYP3A4, CYP2D6 tai CYP2C19	etanoli ¹ , stiripentoli, dekstrometorfaani, ketokonatsoli, mikonatsoli, etraviriini ² , erytromysiini, flukonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, klotsapiini ³ , ritonaviiri, tiklopidiini, verapamiili, vorikonatsoli,	
Klonatsepaami	CYP3A4		fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, mitotaani
Klooridiatsepok sidi		klotsapiini ³	
Loratsepaami	UGT	klotsapiini ³	rifampisiini, rifamysiini
Midatsolaami	CYP3A4	diltiatseemi, erytromysiini, bosepreviiri, greippimehu, flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, kritsotinibi, nefatsodoni, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, verapamiili, vorikonatsoli, atatsanaviiri, darunaviiri, dronedaroni, fosamprenaviiri, kobisistaatti, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, telitromysiini, tipranaviiri, aprepitantti, bikalutamidi, fosaprepitantti, sakinaviiri, telapreviiri, isoniatsidi, ritonaviiri, stiripentoli, tipranaviiri	karbamatsepiini, mitotaani, mäkikuisma, modafiniili, rifampisiini, rifamysiini, fenobarbitaali, efavirentsi, entsalutamidi, klobatsaami, tikagrelori, fenytoiini, primidoni,
Nitratsepaami		klotsapiini ³	
Oksatsepaami	UGT	klotsapiini ³	fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni

¹Mekanismi on epäselvä. Yhteiskäyttö voi aiheuttaa keskushermoston lamaa.

²Tuntematon mekanismi

³Tuntematon mekanismi. Yhteiskäyttö voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa bentsodiatsepiini-myrkytyksen, vakavaa hypotensiota, hengityslamaa, tajuttomuutta ja fataalin hengityskatkoksen.

Taulukko 5 jatkuu. Bentsodiatsepiinien metaboliset yhteisvaikutukset, SFINX-lääkeinteraktiotietokannan (2014) interaktioluokat C ja D.

Bentso-diatsepiini	Metaboliareitti	Mahdollinen vaikutus bentsodiatsepiinien pitoisuuksiin	
		Nostaa pitoisuuksia	Laskee pitoisuuksia
Tematsepaami		klotsapiini ³	
Triatsolaami	CYP3A4	diltiatseemi, erytromysiini, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, ritonaviiri, atatsanaviiri, bosepreviiri, darunaviiri, dronedaroni, fosamprenaviiri, kobisistaatti, kritsotinibi, lopinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, tipranaviiri, vorikonatsoli, flukonatsoli, isoniatsidi, aprepitantti, fluvoksamiini, fosaprepitantti, klotsapiini ³ , posakonatsoli, stiripentoli	modafiniili, rifampisiini, rifamysiini, mäkikuisma, rufinamidi, efavirentsi, entsalutamidi, mitotaani,
Tsaleploni	CYP3A4		mäkikuisma, efavirentsi, entsalutamidi, fenytoiini, karbamatsepiini, mitotaani, primidoni, rifampisiini, rifamysiini
Tsolpideemi	CYP3A4 (CYP1A2 ⁴)	fluvoksamiini	mäkikuisma, karbamatsepiini, rifampisiini, rifamysiini, telapreviiri ² , efavirentsi, entsalutamidi, fenobarbitaali, fenytoiini, mitotaani, primidoni
Tsopikloni	CYP3A4	erytromysiini, itrakonatsoli, nefatsodoni, ketokonatsoli, vorikonatsoli	fenobarbitaali, mäkikuisma, rifampisiini, rifamysiini, efavirentsi, entsalutamidi, fenytoiini, karbamatsepiini, mitotaani, primidoni, troleandomysiini

²Tuntematon mekanismi

³Tuntematon mekanismi. Yhteiskäyttö voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa bentsodiatsepiini-myrkytyksen, vakavaa hypotensiota, hengityslamaa, tajuttomuutta ja fataalin hengityskatkoksen.

⁴Fluvoksamiini inhiboi mahdollisesti myös tsolpideemin CYP1A2 metaboliaa

5 BENTSODIATSEPIINIPITOISUUDET JA NIIDEN YHTEYS LÄÄKEVAIKUTUKSEEN JA HAITTOIHIN

5.1 Tiedonhaku

Tämä kappale koostuu bentsodiatsepiinien pitoisuuksia käsittelevistä tutkimuksista. Aineisto on kerätty Pubmed-tietokannasta käyttäen seuraavia hakusanoja: benzodiazepines, (zopiclone, temazepam, oxazepam, diazepam, nitrazepam, alprazolam, zolpidem, zaleplon, lorazepam, midazolam, triazolam, clobazam, chlordiazepoxide), residual concentration (serum, plasma), aged, health. Mukaan otettiin tutkimukset, joissa oli mitattu bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa tai seerumissa tietyn ajan jälkeen annostelusta tai määritetty yhteyttä käytettyyn annokseen (kpl 5.2). Näistä jätettiin pois tutkimukset, joissa pitoisuuksia oli määritetty kerta-annoksen jälkeen. Lisäksi mukaan otettiin tutkimukset, joissa oli määritetty yhteyttä pitoisuuksien ja lääkevaikutusten tai haittavaikutusten välillä (kpl 5.3). Tutkimukset, joita ei ollut saatavana elektronisena tai paperisena kokotekstinä Helsingin yliopiston kirjastoissa, jätettiin ulkopuolelle.

5.2 Bentsodiatsepiinipitoisuudet nuorilla ja iäkkäillä

Bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa tai seerumissa määrittäneitä tutkimuksia löytyi kaksitoista (taulukko 6). Neljässä tutkimuksessa oli mukana iäkkäitä, yli 65-vuotiaita potilaita (Cook ym. 1983, Swift ym. 1985, Herman ym. 1996, Cohen-Mansfield ym. 2000). Kahdessa tutkimuksessa tutkittavien ikä jäi epäselväksi (Bond ym. 1977, Miller ym. 1986). Kahdessa muussa tutkimuksessa kaikki tutkittavat olivat miehiä (Herman ym. 1996, Chaudhary ym. 1993). Kuudessa tutkimuksessa määritettiin vakaan tilan lääkeainepitoisuutta, joka mitattiin juuri ennen seuraavaa lääkeannosta (Ochs ym. 1984, Labbate ym. 1994, Herman ym. 1996, Bottaï ym. 1995, Chaudhary ym. 1993, Greenblatt ym. 1993).

Yksittäisistä lääkeaineista eniten tutkimuksia löytyi diatsepaamista (Bond ym. 1977, Swift ym. 1985, Herman ym. 1996). Näistä kahdessa tutkittiin pitoisuuksien eroja

Taulukko 6. Bentsodiatsepiinien plasma- ja seerumpitoisuudet pitkäaikaisessa käytössä.

Bentsodiatsepiini	Vilite	Koasetelma	n	Ikä vaihdelu/ka±SD	Annos päivässä ka±SD (vaihdelu)	Annostelu- jakso	Aika viimeisestä annoksesta (t)	Mitattu pitoisuus ka±SD (vaihdelu)	Näyte
Alpratsolaami	Greenblatt ym. 1993	plasebokontrolli	219	18–64	5,7±2,3 mg	8 viikkoa	- (vakaa tila)	60±40 ng/ml	plasma
	Labbate ym. 1994	kaksoissokkoutus, vertailuryhmä	19	18–64	4,6 (2–6) mg	21 päivää	12	46,6±33,6 ng/ml	plasma
Diatsepaami	Bond ym. 1977	vaihtovuoroinen koe	19	-	11 (2–20) mg	2–4 viikkoa	2	170 (70–392) ng/ml	plasma
	Swift ym. 1985	kaksi annostelukertaa, vertailuryhmä	11 12	19–26 66–78	10 mg x 2	1 päivä	16	72,55±9,67 ng/ml 49,25±6,04 ng/ml	plasma
Klonatsepaami	Herman ym. 1996	vertailuryhmä	6 7	20–30 60–75	2 mg x 2	6 viikkoa	12	90,9±27,4 ng/ml 147±71,1 ng/ml	plasma
	Labbate ym. 1994	kaksoissokkoutus, vertailuryhmä	24	18–64	2,2 (1,25–2,9) mg	21 päivää	12	18,1±8,75 ng/ml	plasma
Klooridiatsepoksiidi	Bottai ym. 1995	sokkoutus	12	18–65	5,3 ±2,2 mg	2 viikkoa	12	44,6±24,4 µg/ml	plasma
	Bond ym. 1977	vaihtovuoroinen koe	19	-	28 (10–50) mg	2–4 viikkoa	2	1,78 (0,45–3,21) µg/ml	
Loratsepaami	Lin ja Friedel 1979	kaksoissokko, plasebokontrolli, vaihtovuoroinen	15	28–50	55,3±6,4 mg	2 viikkoa	n. 6	2,25±1,20 µg/ml	plasma
	Chaudhary ym. 1993		7	18–30	1 mg x 2	10–12 päivää	12	22,06±6,77 ng/ml	plasma
Nitratsepaami	Cohen-Mansfield ym. 2000	kaksoissokkoutus, vaihtovuoroinen koe	14	70–97	0,8 (0,25–2,0) mg	6 viikkoa	6	14,7 (Md 12) ng/ml	plasma
	Cook ym. 1983	vertailuryhmä, kaksoissokkoutus	19	79±8	5 mg	1 viikko	n. 12	49±16 ng/ml	plasma
Tematsepaami	Ochs ym. 1984	vertailuryhmä, kaksoissokkoutus	10	22–30	20 mg	1 viikko	24	51±13 ng/ml	seerumi
Tsopikloni	Cook ym. 1983	vertailuryhmä, kaksoissokkoutus	20	79±9	20 mg	1 viikko	n. 12	190±127 ng/ml	plasma
	Miller ym. 1986	vertailuryhmä, plasebokontrolli	5	-	7,5 mg 15 mg	2 viikkoa	9	29,3±4,9 ng/ml 43,5±15,1 ng/ml	plasma

Md= mediaani, ka= keski-arvo, SD= keskihajonta, t = tunti

nuorilla ja iäkkäillä (Swift ym. 1985, Herman ym. 1996). Kuusi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vakaan tilan pitoisuudet olivat iäkkäillä, 60–75-vuotiailla, suurempia ($p=0,06$) kuin 20–30-vuotiailla (Herman ym. 1996). Sen sijaan toisessa tutkimuksessa pitoisuuksia määritettiin kahden kerta-annoksen jälkeen (Swift ym. 1985). Tässä tutkimuksessa iäkkäiden, 66–78-vuotiaiden, pitoisuudet olivat nuorten ryhmää pienemmät 2,5–16 tuntia annoksen jälkeen. Tämä osoittaa eroavaisuuden iäkkäiden farmakokinetiikassa tarkasteltaessa pitoisuuksia päivän käytön tai pitkäaikaisemman käytön jälkeen. Lyhytaikaisessa käytössä bentsodiatsepiinien pitoisuudet voivat jäädä iäkkäillä alhaisemmiksi kuin nuoremmilla, johtuen suurentuneesta jakautumistilavuudesta (Rowland ja Tozer 2011). Pitkäaikaisessa käytössä iäkkäiden hidastunut eliminaatio puolestaan nostaa pitoisuuksia nuoria enemmän.

Tematsepaamin pitoisuuksien nousua viikon käytön aikana on tutkittu nuorilla ja iäkkäillä (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984). Nuorilla (22–30-vuotiailla) vakaan tilan pitoisuudet nousivat viikon käytön aikana noin 30 % (Ochs ym. 1984). Sen sijaan yli 65-vuotiailla unilääkkeenä käytetyn tematsepaamin aamulla mitatut pitoisuudet nousivat viikon aikana 50 % (Cook ym. 1983). Tulokset viittaavat tematsepaamin pitoisuuksien kumuloitumisen olevan iäkkäillä voimakkaampaa säännöllisessä käytössä. Samassa tutkimuksessa yli 65-vuotiailla määritettiin nitratsepaamin pitoisuuksia viikon käytön aikana ja havaittiin aamulla määritetyissä pitoisuuksissa 113 %:n nousu ensimmäisen ja seitsemännen päivän välillä. Tematsepaamia voimakkaamman kumuloitumisen taustalla lieenee nitratsepaamin pidempi puoliintumisaika.

Bentsodiatsepiinien pitoisuuksissa on kaikissa tutkimuksissa havaittavissa suurta koehenkilöiden välistä hajontaa (taulukko 6). Diatsepaamilla nuorten suhteellinen keskihajonta, 30 %, oli selvästi pienempi verrattuna iäkkäiden (≥ 60 -vuotiaat) suhteelliseen keskihajontaan, 48 % (Herman ym. 1996). Myös tematsepaamilla iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) suhteellinen keskihajonta, 67 %, on huomattavasti suurempi kuin nuoremmilla, 25 % (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984). Hajontojen suhteellinen suureneminen viittaa yksilöllisten erojen korostumiseen ikääntyessä. Yhdysvaltalaisessa hoitolaitoksessa tehdyssä tutkimuksessa loratsepaamin plasmapitoisuuksissa 70–97-vuotiailla löytyi hyvin suurta yksilöiden väliltä hajontaa (Cohen-Mansfield ym. 2000).

Yhden suurinta tutkimuksessa käytettyä annosta (2 mg/vrk) käyttäneen potilaan plasmanäytteestä ei löytynyt mittausrajoissa olevaa pitoisuutta lainkaan kuusi tuntia annostelusta, kun taas neljän potilaan plasmanäytteestä löytyi loratsepaamia myös kuuden viikon plasebojakson jälkeen. Tosin tutkijoiden mukaan on epätodennäköistä, mutta silti mahdollista, että potilaat olisivat saaneet loratsepaamia plasebojaksollaan huolimatta kontrolloiduista olosuhteista.

Bentsodiatsepiinipitoisuuksien ja käytettyjen annosten väliltä löytyi yhteys alpratsopaamilla, klonatsepaamilla ja tsopiklonilla (Miller ym. 1986, Labbate ym. 1994, Bottaï ym. 1995, Ciraulo ym. 1990, Greenblatt ym. 1993). Klonatsepaamilla pitoisuus korreloi myös painon suhteen vakioidun päiväannoksen (mg/kg/vrk) kanssa (Labbate ym. 1994). Samassa tutkimuksessa alpratsolaamin pitoisuuksista löytyi sen sijaan yhteys vain käytettyihin päiväannoksiin (mg/vrk). Iäkkäiden (≥ 70 -vuotiaat) loratsepaamipitoisuuksista ei sen sijaan löytynyt korrelaatiota annosten suhteen (Cohen-Mansfield ym. 2000).

Bentsodiatsepiinien pitoisuuksien vertaaminen on hankalaa erilaiset annosten, käyttöjaksojen, mittausaikojen ja koehenkilöiden iän vuoksi. Useimmissa tutkimuksissa koehenkilöinä on lisäksi käytetty terveitä vapaaehtoisia oikeiden potilaiden sijasta, löydetyistä tutkimuksista kuudessa oli käytetty oikeita potilaita (Bond ym. 1977, Miller 1986, Greenblatt ym. 1993, Labbate ym. 1994, Bottaï ym. 1995, Cohen-Mansfield ym. 2000). Bentsodiatsepiinipitoisuudet eroavat lyhytaikaisessa ja pitkäaikaisessa käytössä toisistaan nuorilla ja iäkkäillä (Swift ym. 1985, Herman ym. 1996). Puoliintumisajan pidentyminen nostaa iäkkäiden pitoisuuksia pitkäaikaisessa käytössä. Tematsepaamin pitoisuuksien suhteellisen nousun on havaittu olevan suurempaa yli 65-vuotiailla verrattuna 22–30-vuotiaisiin (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984). Kuitenkin yksilöiden välinen hajonta pitoisuuksissa on suurta ja kasvaa ikääntymisen myötä (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984, Herman ym. 1996).

5.3 Pitoisuuksien yhteys mitattuun lääkevaikutukseen ja haittoihin

Tutkimuksia plasman tai seerumin bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteydestä lääkevaikutukseen ja haittoihin löytyi viisitoista (taulukko 7). Suurimmassa osassa tutkimuksista tutkimushenkilöt olivat nuoria vapaaehtoisia ja iäkkäitä (≥ 65 -vuotiaita) oli mukana vain viidessä tutkimuksessa (Reidenberg ym. 1978, Cook ym. 1983, Swift ym. 1985, Kaplan ym. 1998, Loring ym. 2012). Kahdessa tutkimuksessa tutkittavien ikää ei mainita (Bond ym. 1977, Gustavsen ym. 2011). Lisäksi useissa tutkimuksissa vaikutuksia mitataan kerta-annosten jälkeen (Reidenberg ym. 1978, Friedman ym. 1992, Allain ym. 1995, Gupta ym. 1997, Kaplan ym. 1998, Gustavsen ym. 2011, Loring ym. 2012). Näiden lisäksi yhdessä tutkimuksessa annostelukertoja oli kaksi, eli yksi päivä (Swift ym. 1985).

Tutkimuksissa oli yleisimmin mitattu bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteyttä kognitiivisten toimintojen eri osa-alueisiin (Bond ym. 1977, Cook ym. 1983, Swift ym. 1985, Friedman ym. 1992, Allain ym. 1995, Gupta ym. 1997, Kaplan ym. 1998, Gustavsen ym. 2011, Loring ym. 2012). Sedaatiotilaa potilaan itse arvioimana tai ulkopuolisen tarkkailijan arvioimana oli mitattu kolmessa tutkimuksessa (Reidenberg ym. 1978, Swift ym. 1985, Loring ym. 2012). Kahdessa tutkimuksessa oli mitattu potilaiden itse arvioimaa unen laatua ja vireystilaa (Cook ym. 1983, Allain ym. 1995). Lisäksi kahdessa tutkimuksessa oli määritetty pitoisuuksien yhteyttä fysiologisiin toimintoihin (Bond ym. 1977, Friedman ym. 1992). Pitoisuuksien yhteyttä lääkevasteeseen määritettiin paniikkioireiden, ahdistuneisuuden ja maniaoireiden hoidossa (Lin ja Friedel 1979, Ciraulo ym. 1990, Lesser ym. 1992, Greenblatt ym. 1993, Bottai ym. 1995).

Tutkimuksia, joissa löydettiin jonkinlainen yhteys plasman bentsodiatsepiinipitoisuuksien ja lääkevasteen tai haittojen osalta oli yhdeksän (Ciraulo ym. 1990, Friedman ym. 1992, Lesser ym. 1992, Greenblatt ym. 1993, Allain ym. 1995, Gupta ym. 1997, Kaplan ym. 1998, Gustavsen ym. 2011, Loring ym. 2012). Ainostaan kahdessa näistä oli mukana iäkkäitä potilaita ja niissä molemmissa vaikutusta mitattiin kerta-annoksen jälkeen (Kaplan ym. 1998, Loring ym. 2012). Kahdessa tutkimuksessa löytyi

Taulukko 7. Bentsodiatsepinipitoisuuksien yhteys lääkevaikutukseen ja haittoihin.

Viite	Koeasetelma	n	Ikä (v) ka±SD / vaihtelu	Käytetyt bentsodiatsepiinit	Mitattut toiminnot	Tulokset
Bond ym. 1977	plasebokontrolli, vaihtovuoroinen	19	-	diatsepaami, klooridiatsepoksidi	psykomotorinen suorituskyky (DSSST), reaktioaika, visuospatiaalinen hahmottamiskyky, laskeminen, fysiologiset mitaukset (EEG, syke, pupillien koko, hikoilu)	Tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä ei löytynyt lääkeainepitoisuuksien ja testien välillä.
Reidenberg ym. 1978	kerta-annos	23	31-90	diatsepaami	tarkkailijan arvioima riittävä sedaatioita rytminsiiirtoa varten	Riittäväksi arvioidun keskushermoston lamana ja plasman lääkeainepitoisuuksien välillä ei ollut korrelaatiota.
Lin ja Friedel 1979	kaksoissokko, plasebokontrolli, vaihtovuoroinen	15	28-50	klooridiatsepoksidi	potilaan ja lääkärin arvioima ahdistuneisuuden määrä (Hopkins Symptom Checklist, Hamilton Rating Scale for Anxiety)	Plasman desmetyyliiiklooridiatsepoksidi- ja demoksepaamipitoisuudet, korreloivat lääkärin arvioimaan ahdistusoireiden lieventymiseen. Samaa ei löytynyt klooridiatsepoksidin pitoisuudesta.
Cook ym. 1983	kaksoissokko, plasebokontrolli	20 19	79±9 79±8	tematsepaami, niratsepaami	itse arvioitu unen laatu ja vireys/tila, reaktioaika (CRT), kirjaimen korvaus tehtävä	Mittattujen toimintojen muutoksista viikon aikana ei löytynyt yhteyksiä plasmapitoisuuksiin.
Swift ym. 1985	plasebokontrolli, vaihtovuoroinen	11 12	19-26 66-78	diatsepaami	psykomotorinen suorituskyky (DSSST), asento-ohjuunta, subjektiivinen väsymystilan arvointi	Asento-ohjuunnan Δ_{max} korreloi desmetyyldiatsepaamin C_{max} arvon kanssa ($p < 0,05$). Ei muita tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä pitoisuuksiin.
Ciraulo ym. 1990	plasebokontrolli, verrokkiyhmä, kaksoissokko	25	20-57	alpratsolaami	potilaan itse arvioima sekä lääkärin arvioima ahdistuneisuuden määrä, haittavaikutusten määrä	Todennäköisyys potilaan kliinisen vasteen (yli 50 % parannus lääkärin arvioimissa pisteissä) saavuttamiselle kasvoi pitoisuuksien noustessa. Pitoisuuksista ei löytynyt yhteyttä haittavaikutuksiin.
Friedman ym. 1992	vaihtovuoroinen, sokkoutus, kerta-annos	11	19-35	diatsepaami	muisti, psykomotorinen suorituminen, EEG ja väsymystila	Korrelaatio diatsepaamipitoisuuden ja EEG:n, muistin, visuaalisten kykyjen, väsymystilaan. Ei korrelaatiota kun desmetyyldiatsepaami- pitoisuus otettiin mukaan.
Lesser ym. 1992	kaksoissokko, plasebokontrolli, verrokkiyhmä	54	37,1	alpratsolaami	raportoitujen paniikkikohtausten määrä, ahdistuneisuuden määrä (Hamilton Rating Scale for Anxiety) fobiatilan arviointi, lääkärin ja potilaan arvioima yleinen edistyminen ja haittavaikutusten määrä	Pitoisuus oli yhteydessä raportoitujen paniikkikohtausten määrään, fobiatilaan, lääkärin ja potilaan arvioimaan yleiseen edistymiseen ja haittavaikutusten määrään, mutta ei löytynyt ahdistuneisuuden määrään.

Δ_{max} = maksimaalinen ero lääkevasteen ja plaseboarvon välillä, C_{max} = plasman lääkeaineen huippupitoisuus, CFF = Critical Flicker Fusion test, CRT= Choice Reaction Time, CSP = Clinical
Stabilometric Platform, DSSST= Digit Symbol Substitution Test, HST = Hemispheric Specialisation Task, ILT = Iconic and Lexical Processing Test, PAT = The Perceptive Accuracy Test,
WMT = Working Memorisation Test

Taulukko 7 jatkuu. Bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteys lääkevaikutukseen ja haittoihin.

Viite	Koeasetelma	n	Ikä (v) ka±SD / vaihtelu	Käytetyt bentsodiatsepiinit	Mitatut toiminnot	Tulokset
Greenblatt ym. 1993	plasebokontrolli	219	18–64	alpratsolaami	potilaan ja lääkärin arvioina edistyminen, ahdistuneisuuden määrä (Hamilton Rating Scale for Anxiety), masennuksen määrä (Hamilton Depression Rating Scale), haittavaikutusten määrä	Ei selkää korrelatiota pitoisuuksien ja tulosten välillä. Lääkärin arvioiman edistymisen, sekä ahdistuneisuuden ja masennuksen määrässä mitattuna suurin teho saavutettiin alpratsolaamipitoisuudella 20–39 ng/ml.
Allain ym. 1995	kaksoissokko, vaihtovuoroinen, kerta-annos	16	23±2	tsopikloni, tsolpideemi	tarkkaavaisuus (CFF ja CSP), muisti (LT, HST ja WMT), subjektiivisesti arvioitu tarkkaavaisuus ja unen laatu	Tsolpideemin pitoisuuksilla näyttää olevan korrelaatio tarkkaavaisuustestin tuloksiin (CSP), mutta samaa ei löytynyt tsopiklonilla. Muuten selkeitä yhteyksiä pitoisuuksien ja testitulosten välillä ei löytynyt.
Bottai ym. 1995	sokkoutus (tarkkailijat)	9	18–65	klonatsepaami	maniaoireiden määrä (pisteytys), haittavaikutusten arviointi (fysikaalisten oireiden pisteytys AMDP-5 -listalla)	Klonatsepaamipitoisuuksien ja maniaoireiden määrän tai haittavaikutusten välillä ei löytynyt selkeää yhteyttä.
Gupta ym. 1997	kaksoissokko, vaihtovuoroinen, plasebokontrolli, kerta-annos	11	32	midatsolaami (iv)	perspektiivinen hahmottaminen (PAT), reaktioaika (CRT)	Midatsolaamin pitoisuuksien ja PAT pisteiden välillä löytyi heikko korrelaatio, mutta se oli tilastollisesti merkittävä vain yli 33 ng/ml pitoisuuksilla.
Kaplan ym. 1998	kaksoissokko, vaihtovuoroinen, kerta-annos	8	29,8±2,5 68,4±1,9	alpratsolaami	psykomotorinen suorituskky (DSST), EEG, itse arvioitu ja ulkopuolisen tarkkailijan havainnoima sedaatioitla	Plasman alpratsolaamipitoisuus korreloi psykomotorisen suorituskyy:n ja EEG muutosten kanssa molemmissa ikäluokissa.
Gustavsen ym. 2011	kaksoissokko, vaihtovuoroinen, kerta-annos	16	- (miehiä)	tsopikloni	psykomotorinen suorituskky (SOC, CRT, CPT)	Suuremmat tsopiklonipitoisuudet olivat yhteydessä heikentyneeseen havainnointi-kykyyn (automaattinen ja kontrolloitu käytäytyminen) pitoisuuksilla yli 16 µg/l, mutta toiminnan ohjaukseen ei löytynyt yhteyttä.
Loring ym. 2012	kaksoissokko, plasebokontrolli, vaihtovuoroinen, kerta-annos	15 12	18–40 60–80	loratsepaami	kognitiiviset toiminnot: nopeus, joustavuus, päättely, reaktioaika, tarkkaavaisuuden ylläpito, verbaalinen ja visuaalinen muisti ja työmuisti (SA, SDC, FT, ST, Four Part CPT) sekä itse arvioitu sedaatioitla	Mitatuista vaikutuksista plasman loratsepaami-pitoisuus oli yhteydessä ainoastaan verbaaliseen muistiin.

CPT = Connors Continuous Performance Test version II, CRT = Choice Reaction Time, DSST = Digit Symbol Substitution Test, FT = Finger Tapping, PAT = The Perceptive Accuracy Test, SA = Shifting Attention, SDC = Symbol Digit Coding, SOC = Stockings of Cambridge, ST = Stroop Test

lisäksi yhteys plasman aktiivisen metaboliitin pitoisuuden ja testitulosten välillä (Lin ja Friedel 1979, Swift ym. 1985). Minkäänlaista yhteyttä mitatun lääkevasteen tai haittojen ja bentsodiatsepiinipitoisuuksien tai niiden metaboliittien väliltä ei löytynyt neljässä tutkimuksessa (Bond ym. 1977, Reidenberg ym. 1978, Cook ym. 1983, Bottai ym. 1995). Näistä kahdessa oli mukana iäkkäitä potilaita (Reidenberg ym. 1978, Cook ym. 1983).

Yleisin tutkimuksissa käytetty bentsodiatsepiini oli alpratsolaami, jota oli käytetty yhteensä neljässä tutkimuksessa (Ciraulo ym. 1990, Lesser ym. 1992, Greenblatt ym. 1993, Kaplan ym. 1998). Alpratsolaamipitoisuuksista löytyi yhteys hoitovasteeseen ahdistuksen ja paniikkikohtausten hoidossa sekä kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen. Potilasmäärältään suurimmassa tutkimuksessa paniikkihäiriöisten potilaiden hoidossa alpratsolaamin teho näytti olevan suurimmillaan pitoisuuksilla 20–39 ng/ml, jonka jälkeen merkittävää parannusta hoitotuloksissa ei enää ilmennyt (Greenblatt ym. 1993). Pitoisuus ei kuitenkaan selvästi korreloinut ahdistuneisuuden, masennuksen tai haittavaikutusten määrään. Diatsepaamia oli käytetty kolmessa tutkimuksessa (Bond ym. 1977, Swift ym. 1985, Friedman ym. 1992). Näistä iäkkäitä yli 66-vuotiaita potilaita oli mukana yhdessä tutkimuksessa, jossa merkitsevä yhteys löytyi asentohuojunnan ja desmetyylidiatsepaamin huippupitoisuuden välillä (Swift ym. 1985). Diatsepaamin kerta-annoksen jälkeen nuorilla vapaaehtoisilla löydettiin yhteys plasmapitoisuuden ja muistin, psykomotorisen suoriutumisen, EEG:n ja väsymystilan välillä (Friedman ym. 1992).

Tsopiklonilla yhteys plasman lääkeainepitoisuuden ja heikentyneen havainnointikyvyn väliltä löytyi kerta-annoksen jälkeen vapaaehtoisilla miehillä (Gustavsen ym. 2011). Sen sijaan toisessa tutkimuksessa tsopiklonin kerta-annoksen jälkeen pitoisuuksien yhteyttä kognitiivisten testien tuloksiin ei löytynyt (Allain ym. 1995). Samassa tutkimuksessa löytyi kuitenkin yhteys tsolpideemin pitoisuuksien osalta. Tematsepaamia ja nitratsepaamia oli käytetty vain yhdessä tutkimuksessa, jossa mitatuissa kognitiivisissa toiminnoissa ja unen laadussa viikon aikana tapahtuvat muutokset eivät korreloineet lääkeainepitoisuuksien kanssa yli 65-vuotiailla (Cook ym. 1983).

Bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteys mitattuun lääkevasteeseen korreloi yksittäisistä lääkeaineista parhaiten alpratsolaamilla (Ciraulo ym. 1990, Lesser ym. 1992, Greenblatt ym. 1993, Kaplan ym. 1998). Iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) tehtyjä tutkimuksia löytyi vähän, ja niistä suurimmassa osassa mittaus oli suoritettu kerta-annoksen tai kahden kerta-annoksen jälkeen (Reidenberg ym. 1978, Cook ym. 1983, Swift ym. 1985, Kaplan ym. 1998, Loring ym. 2012). Vain yhdessä tutkimuksessa iäkkäillä mitataan bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteyttä kognitiivisiin toimintoihin ja unen laatuun viikon käytön jälkeen ja siinä yhteyksiä pitoisuuksien ja tulosten välillä ei löytynyt (Cook ym. 1983). Suurentunut hajonta iäkkäiden bentsodiatsepiinipitoisuuksissa nuoriin verrattuna saattaa heikentää pitoisuuksien korrelaatiota kliinisiin vaikutuksiin (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984, Herman ym. 1996).

TUTKIMUSOSA

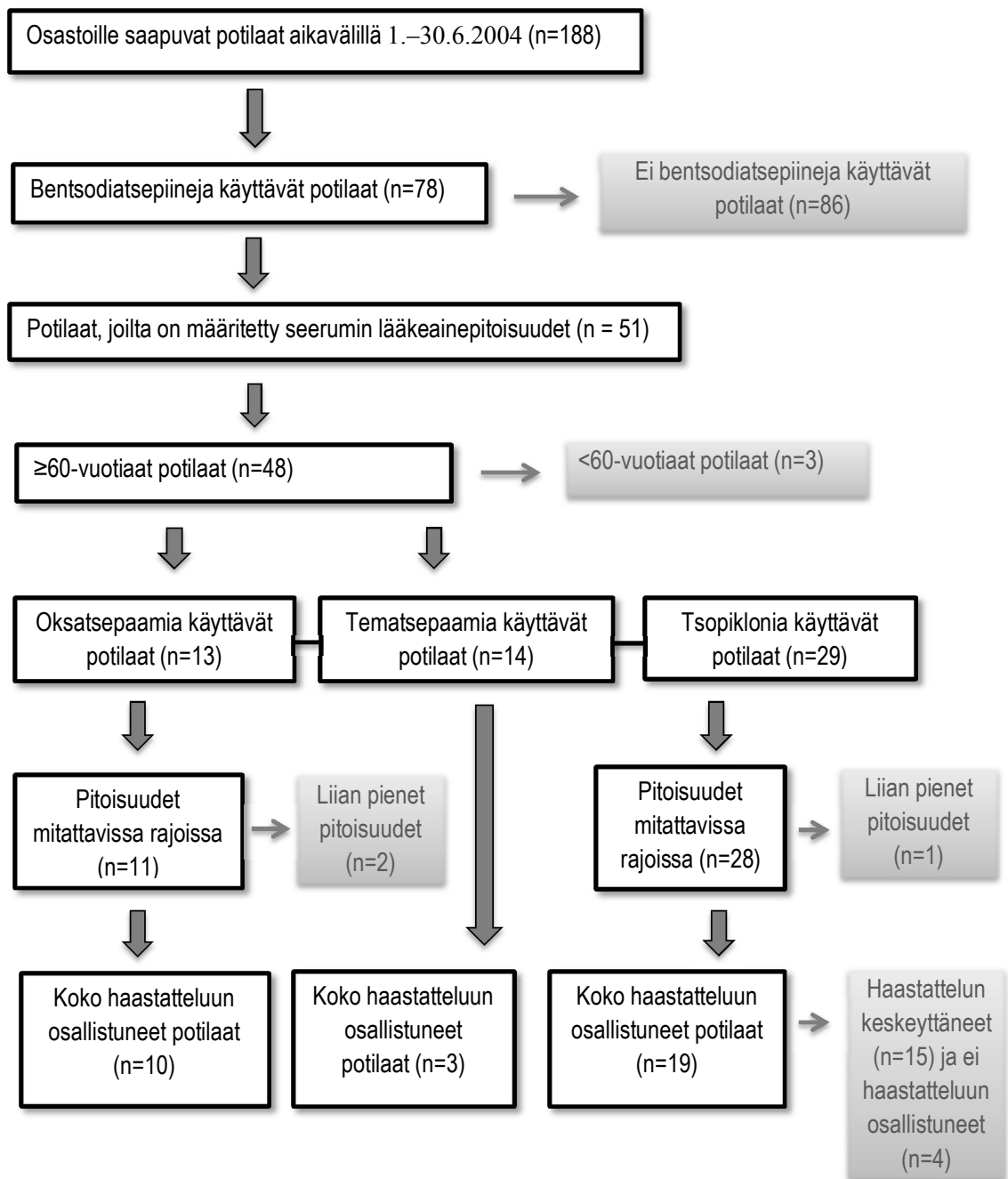
6 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin jäännöspitoisuuksiin vaikuttavia tekijöitä 60 vuotta täyttäneillä potilailla. Tarkoituksena oli selvittää aamulla mitattujen seerumin lääkeaineiden pitoisuuksien yhteyttä potilaiden ikään, sukupuoleen, munuaisten toimintaan, käytettyyn lääkeannokseen, käytön kestoon ja käytössä olleiden bentsodiatsepiinien määrään. Lisäksi oli tarkoituksena selvittää jäännöspitoisuuksien yhteyttä haastattelulla mitattuun potilaiden itse kokemaan terveyteen ja toimintakykyyn.

7 AINEISTO JA MENETELMÄT

7.1 Aineiston keräys

Tutkimuksen aineisto on kerätty Porin kaupunginsairaalassa vuonna 2004 (Puustinen ym. 2007). Tutkittavat potilaat saapuivat Porin kaupunginsairaalan kahdelle akuuttiosastolle aikavälillä 1.–30.6.2004 (kuva 2). Tiedot potilaiden käyttämistä lääkkeistä saatiin potilaiden sairaskertomuksista, haastatteleamalla ja mukana olleiden reseptien avulla. Potilailta selvitettiin haastattelun avulla oman terveyden, liikuntakyvyn ja muistintoimintojen kokemista sairaalaan tuloa edeltäneen viikon aikana tai ennen mahdollista äkillistä sairastumista (kysymykset 1–11, liite 1). Potilaiden muistia ja kognitiivisia toimintoja mitattiin MMSE-testillä (Folstein ym. 1975). Haastattelua jatkettiin potilailla, joiden MMSE-pisteet olivat 20 tai yli. Pisteraja asetettiin tähän, jotta potilaan kognitiivinen toimintakyky olisi riittävä luotettavan haastattelutiedon saamiseksi. Lisäksi 18 tai 19 pistettä saaneet potilaat jatkoivat haastattelua, jos lääkäri arvioi heidän kognitiivisen toimintakyvyn riittävän. Haastattelun seuraavassa osiossa selvitettiin potilaiden virkeyttä, nukkumista ja kaatuilutaipumusta (kysymykset 14–20). Neljä potilasta ei osallistunut haastatteluun ollenkaan väsymyksen vuoksi.



Kuva 2. Aineiston muodostuminen.

Oksatsepaami, tematsepaami ja tsopikloni olivat eniten käytettyjä yksittäisiä bentsodiatsepiineja. Tästä syystä näitä lääkkeitä käyttäviltä potilailta mitattiin seerumin lääkainepitoisuudet muutaman päivän sisällä sairaalaan saapumisesta (n=51). Verinäytteiden ottoajankohta oli aamulla kello 7 ja 8 välillä normaalin laboratoriohoitajan näytteenottokierron mukaisesti. Potilaat käyttivät sairaalaoiloissa bentsodiatsepiinejaan kotiannosten mukaisilla annoksilla pitoisuuksien määritykseen saakka. Oksatsepaamia käyttäviä potilaita tutkimuksessa oli 15, tematsepaamia 17 ja tsopiklonia 29. Osa potilaista käytti useampaa bentsodiatsepiinia samanaikaisesti.

Tutkimukseen sisällytettiin vain kaikki 60 vuotta täyttäneet potilaat, mistä johtuen kolme alle 60-vuotiaasta potilasta jätettiin analyysin ulkopuolelle. Yhteensä iältään 60 vuotta tai yli olevia potilaita oli 48. Lääkainepitoisuudet määritettiin plasmasta nestekromatografian avulla. Tulokset olivat luotettavia välillä oksatsepaami 0,2–5,6 $\mu\text{mol/l}$, tematsepaami 0,2–5,3 $\mu\text{mol/l}$ ja tsopikloni 20–500 nmol/l (Laakkonen ja Heiskanen 1991). Kolmella potilaalla mitatut lääkainepitoisuudet olivat näiden rajojen alapuolelta, joten heidän tuloksensa jätettiin analyysien ulkopuolelle. Kahdella näistä potilaista oli pitoisuusmittauksia useammasta lääkaineesta, joten heidän tietonsa jätettiin käyttämättä vain pitoisuusrajat alittavasta lääkaineesta.

Potilaiden munuaistoimintaa kuvaamaan laskettiin glomerulussuodatusnopeus (GFR). Sitä pidetään hyväksyttynä mittarina kuvaamaan munuaisten toimintaa sekä terveillä, että munuaistenvajaatoiminnasta kärsivillä (National Kidney Foundation-K/DOQI 2002). Normaleina pidetään GFR-arvoja ≥ 90 , lievänä vajaatoimintana < 90 , keskivaiheen vajaatoimintana < 60 ja vaikeana vajaatoimintana $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Krooniseksi vajaatoiminnaksi luokitellaan GFR arvojen alentuma $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ yli kolmen kuukauden ajan. GFR-arvo voidaan määrittää kreatiniinin eliminaation avulla, koska kreatiniini ei sitoudu plasman proteiineihin tai imeydy takaisin munuaisista verenkiertoon (Lamb ym. 2003). Määrittäminen voidaan tehdä usean eri kaavan avulla, joissa GFR-arvo määritetään potilaiden seerumin kreatiniiniarvon, iän, sukupuolen, painon ja etnisen taustan avulla (Levey ym. 1999). Tässä tutkimuksessa potilaiden GFR-arvot määritettiin käyttämällä MDRD-kaavaa (the Modification of Diet in Renal Disease), jonka neliosaisessa versiossa arvioitu GFR-arvo lasketaan iän,

sukupuolen ja seerumin kreatiniiniarvojen perusteella (Levey ym. 2006): $GFR (ml/min/1.73m^2) = 175 \times (seerumin\ kreatiniini / 88.4) - 1.154 \times ikä - 0.203 \times (0.742\ jos\ nainen)$. MDRD-kaavan tulos ilmoitetaan normalisoituna aikuisten keskimääräistä kehon pinta-alaa kohden. Potilaiden kreatiniinivot määritettiin sairaalassaoloaikana.

Aineistosta on määritetty yhteyttä bentsodiatsepiinien käytön ja haastattelulla mitattujen terveysmuuttujien, sekä MMSE ja DEPS-testin tuloksien välillä ja ne on julkaistu vuonna 2007 (Puustinen ym.). Potilailta selvitettiin haastattelussa myös lääkkeitä koskevien tietojen lähteitä sekä tarkempia tietoja käytetyistä bentsodiatsepiineista ja niiden haittavaikutuksista. Näitä tuloksia on käsitelty toisessa pro gradu -tutkielmassa (Kleme 2012).

7.2 Aineiston analysointi

Tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin jäännöspitoisuuksien jakautumista testattiin aluksi normaalijakauman testeillä (Kolmogorov-Smirnov ja Shapiro-Wilk). Testien tulosten perusteella pitoisuusaineistojen jakaumat eivät noudattaneet normaalijakaumaa. Lisäksi aineistot ovat kooltaan pieniä, joten analyyseissä päädyttiin parametrittömien testien valintaan (Metsämuuronen 2005). Kahden ryhmän vertailuun käytettiin riippumattomien otosten Mann-Whitneyn U-testiä ja useamman kuin kahden ryhmän vertailuun riippumattomien otosten Kruskal-Wallis testin. Mann-Whitneyn U-testi perustuu havaintojen järjestyslukujen vertailuun kahden ryhmän välillä. Kruskal-Wallis testin puolestaan mittaa keskiarvojen eroja sekä hyödyntää tietoa havaintojen järjestyksestä. Jatkuvien muuttujien analysointiin käytettiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokerrointa (ρ). Korrelaatiokerroin voi saada arvoja välillä -1 ja 1, joista negatiiviset arvot kuvaavat negatiivista korrelaatiota ja positiiviset arvot positiivista korrelaatiota (Metsämuuronen 2005). Korrelaation arvo nolla kuvaa korrelaation puuttumista muuttujien välillä. Analyysien nollahypoteesi (H_0 =ryhmien keskiarvojen välillä ei ole eroa) hylättiin jos tilastollisen testin antama merkitsevyystaso $<0,05$. Aineiston pienen koon vuoksi merkitsevyystason $<0,10$ tuloksia pidettiin suuntaa-antavana. Analyysissä käytettiin SPSS-ohjelman versioita 20 ja 21.

Potilaiden taustamuuttujista analysoitiin lääkeaineiden jäännöspitoisuuksien eroja iän, sukupuolen, lääkeaineen käyttöannoksen ja ilta-annoksen annosteluajan mukaan ryhmiteltynä. Koska koko haastattelu oli suoritettu vain osalle potilaista (kpl 7.1), verrattiin koko haastattelun suorittaneiden eroa jäännöspitoisuuksissa haastattelun keskeyttäneisiin. Lisäksi kaatumisen vuoksi sairaalaan tulleiden pitoisuuksia verrattiin muiden tulosityiden vuoksi tulleiden potilaiden pitoisuuksiin. Potilaiden tulokset luokiteltiin Maailma terveysjärjestön julkaiseman ICD-10 tautiluokituksen mukaan (International Classification of Diseases, 10th Edition), jossa kaatumiseksi luokitellaan syyt W01 kaatuminen samalla tasolla ja W10 kaatuminen tai putoaminen portailla tai portailta (WHO 1995). Spearmanin korrelaatiokertoimen avulla määritettiin jäännöspitoisuuksien yhteyttä käyttövuosien, edellisen päivän ja illan annoksen, bentsodiatsepiinien lukumäärän sekä munuaisten toimintaa kuvaavien GFR-arvojen välillä.

Lisäksi analysoitiin haastattelun avulla määritetyn terveyden, liikuntakyvyn ja muistin sekä itse koetun virkeyden, nukkumisen ja kaatuilutaipumuksen yhteyttä jäännöspitoisuuksiin (liite 1). Vastausvaihtoehtoja yhdisteltiin analysejä varten kahteen vastausvaihtoehtoon, jotta vastausryhmien kokoa saatiin suurennettua (kysymykset 7–11, 14 ja 18–20). Kysymykset 15 ja 16, jotka käsittelivät nukuttua tuntimäärää yöllä ja päivällä, sekä yöllisten heräämisten määrää, analysoitiin käyttämällä Spearmanin järjestyskorrelaatiokerrointa.

8 TULOKSET

8.1 Potilaat

8.1.1 Potilaiden taustatiedot

Potilaista (n=47) enemmistö, 79 %, oli naisia (taulukko 8). Erityisen suuri naisten osuus oli tsopikloni ryhmässä, jossa 86 % potilaista oli naisia. Potilaat olivat iältään 60–98-vuotiaita ja mediaani (Md) oli 81 vuotta (taulukko 9). Oksatsepaamia käyttävät potilaat

(n=11) olivat keskimäärin nuorempia ja tematsepaamia käyttävät potilaat (n=14) keskimäärin vanhempia kaikkien potilaiden keski-ikään verrattuna. 80 % potilaista käytti yhtä bentsodiatsepiinia, 17 % kahta ja vain yksi potilas kolmea bentsodiatsepiinia samanaikaisesti. Yhden potilaan kohdalla tieto käytettyjen bentsodiatsepiinien määrästä jäi epäselväksi. Potilaat olivat käyttäneet bentsodiatsepiinejaan keskimäärin 8 vuotta ja käyttöaika vaihteli aina yhdestä vuodesta 20 vuoteen. Pisimpään oli keskimäärin käytetty oksatsepaamia (13,7 vuotta) ja lyhimpään tsopiklonia (5,1 vuotta). Tieto bentsodiatsepiinien käytön pituudesta on kerätty vain koko haastatteluun osallistuneilta potilailta.

Taulukko 8. Potilaiden taustatiedot prosentuaalisina osuuksina lääkeaineryhmittäin ja koko potilasjoukossa.

		Naisia	Koko haastattelu	Tulosyys kaatuminen ¹	Diagnosoitu dementia ²	Diagnosoitu masennus ³
Tematsepaami	% (n)	78,6 (11)	21,4 (3)	21,4 (3)	28,6 (4)	14,3 (2)
Oksatsepaami		54,5 (6)	90,9 (10)	9,09 (1)	9,09 (1)	9,09 (1)
Tsopikloni		85,7 (24)	67,9 (19)	25,0 (7)	-	7,14 (2)
Yhteensä		78,7 (37)	59,6 (28)	19,1 (9)	8,51 (4)	8,51 (4)

¹ICD-10 tautiluokituksen luokat W01 ja W10 (WHO 1995).

²ICD-10 tautiluokituksen luokat F00-F03

³ICD-10 tautiluokituksen luokat F32-F34

Potilaiden tulostyistä suurin yksittäinen syy oli ICD-10 luokituksen mukaan W01 eli kaatuminen samalla tasolla, jonka vuoksi sairaalaan oli tullut 17 % potilaista (n=8). Potilaiden tulostyiksi luokiteltiin kaatuminen myös diagnoosikoodilla W10 eli kaatuminen tai putoaminen portailla tai portailta, joka oli tulostyynä yhdellä potilaalla. Yhteensä kaatumisen vuoksi sairaalahoitoon tuli yhdeksän potilasta (19 %). Yksittäisten lääkeaineiden kohdalla suurin kaatuneiden osuus oli tsopiklonin käyttäjissä, joista seitsemän potilasta (25 %) tuli sairaalaan kaatumisen vuoksi. Suurin yksittäinen tulostyys oli muualla luokittamattomat oireet, sairaudenmerkit sekä poikkeavat kliiniset ja laboratoriolöydökset (diagnoosikoodi R), joiden vuoksi sairaalaan oli tullut yhteensä 19 potilasta (40 %).

Potilaiden diagnosoidut sairaudet luokiteltiin myös ICD-10 tautiluokituksen mukaan. Dementia (F00-F03) oli diagnosoituna neljällä potilaalla (8,5 %), joista kaikki käyttivät tematsepaamia ja yksi potilaista lisäksi oksatsepaamia. Masennus (F32-F34) oli

Taulukko 9. Potilaiden taustatiedot lääkaineryhmittäin ja koko potilasjoukossa.

	Ikä	GFR-arvo ml/min/1,73 m ²	MMSE-pisteet	DEPS-pisteet	Bentsodiatsepiini- nien lukumäärä	Ilta-annos (mg)	Päiväannos* (mg)	Ilta-annoksen antoajan kohta (klo)	Käyttöaika	
Tematsepaami	Md / ka	89,5 / 85,3	63,4 / 60,6	17 / 16,8	5 / 11,7	1 / 1,31	20,0 / 17,5	20,0 / 17,5	21:20 / 21:27	16 / 13,7
	Q ₁ -Q ₃	79,8-91,3	51,9-68,9	12,5-21		1-1,5	17,5-20,0	17,5-20,0	21:00-22:02	
	vaihteluväli	64-98	29,4-79,6	8-26	3-27	1-3	5,00-20,0	5,00-20,00	20:30-22:30	5-20
Oksatsepaami	n	14	14	13	3	13	14	14	10	3
	Md / ka	79 / 76,7	60,2 / 63,6	25 / 24,3	7,50/9,50	2 / 1,55	12,5 / 16,8	25,0 / 30,2	19:00 / 20:31	12,5 / 12,0
	Q ₁ -Q ₃	64-84	40,5-79,3	23-27	4-14	1-2	7,50-30	7,50-52,5	18:45-22:00	8-16,3
Tsopikloni	vaihteluväli	60-91	34,0-115	15-29	3-27	1-2	7,50-30	7,50-75,0	15:35-02:45	2-20
	n	11	10	11	10	11	11	11	11	6
	Md / ka	80 / 80,0	61,0 / 57,3	24 / 22,8	9 / 9,42	1 / 1,19	7,5 / 7,05	7,50 / 7,05	21:10 / 21:26	2,5 / 5,14
Yhteensä	Q ₁ -Q ₃	77-84,5	40,4-72,1	18-26,5	6-12	1-1	7,5-7,5	7,50-7,50	21:00-21:37	1,75-7,5
	vaihteluväli	62-91	25,0-86,2	8-29	1-23	1-2	3,75-7,50	3,75-7,50	20:40-23:25	1-19
	n	28	28	25	19	27	28	28	25	14
vaihdeluväli	Md / ka	81 / 80,7	62,7 / 59,9	23 / 21,6	9 / 9,04	1 / 1,22				6 / 8,04
	Q ₁ -Q ₃	77-87	46,7-72,6	18-26	4-11,8	1-1				2-14,8
	vaihteluväli	60-98	25,0-115	8-29	1-27	1-3				1-20
n 47 46 43 28 46 23										

diagnosoituna myös neljällä potilaalla, joista yksi käytti sekä tematsepaamia että oksatsepaamia. Potilaiden MMSE-pisteet vaihtelivat välillä 8–29 pistettä ja mediaani oli 23 pistettä. Alhaisimmat pisteet olivat tematsepaamin käyttäjillä ja korkeimmat oksatsepaamiryhmässä. Koko haastattelu suoritettiin potilaille, joiden MMSE-pisteet olivat vähintään 20, muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta (kpl 7.1). Yhteensä koko haastatteluun osallistui 60 % potilaista (n=28). Tematsepaamia käyttävistä potilaista vain kolmelle oli tehty koko haastattelu, kun taas oksatsepaamia käyttävistä potilaista 91 % osallistui koko haastatteluun.

Depressioseulan (DEPS) pisteet olivat keskimäärin korkeammat tsopiklonin ja oksatsepaamin käyttäjillä tematsepaamin käyttäjiin verrattuna. Pisteiden suureneminen viittaa suurempaan masennusrisktiin ja testin maksimipistemäärä on 30 (Salokangas ym. 1994). DEPS-pisteet on määritetty vain koko haastatteluun osallistuneilta potilailta. Potilaiden munuaisten toimintaa kuvaavat GFR-arvot olivat keskimäärin suurimmat oksatsepaamia käyttävillä ja pienimmät tsopikloniryhmässä verrattuna koko ryhmän keskiarvoon. Yhteensä GFR-arvot laskettiin 46 potilaalle, sillä yhden potilaan kohdalta tieto seerumin kreatiniinin pitoisuudesta puuttui.

8.1.2 Potilaiden bentsodiatsepiinipitoisuudet ja käytetyt annokset

Mitatuissa lääkeaineiden jäännöspitoisuuksissa oli suurta hajontaa (taulukko 10). Tematsepaamin jäännöspitoisuudet oli mitattuna 14 potilaalta ja ne vaihtelivat välillä 0,20–1,10 $\mu\text{mol/l}$ (60,1–330 ng/ml, Md 210 ng/ml). Suurin osa potilaista käytti tematsepaamia annoksella 20 mg illalla, ja vain muutamat potilaat käyttivät pienempiä annoksia. Annoksen mukaan lasketut pitoisuudet ovat suurimmat 20 mg:n annoksella. Tematsepaami annosteltiin potilaille illalla kello 20:30–22:30 (taulukko 9).

Oksatsepaamipitoisuudet oli mitattuna 11 potilaalta ja ne vaihtelivat välillä 0,20–3,20 $\mu\text{mol/l}$ (57,3–920 ng/ml, Md 200 ng/ml). Oksatsepaamin ilt-annokset jakautuivat välille 7,5–30 mg. Osa oksatsepaamia käyttävistä potilaista käytti lääkettä myös päivällä, jaettuna useaan eri annostelukertaan. Tämän vuoksi oksatsepaamista on määritetty myös koko edellisen päivän annos, joka vaihteli välillä 7,5–75 mg. Sekä ilt- että

päiväannokset on luokiteltu kolmeen annosluokkaan, jonka mukaan lajitellut jäännöspitoisuudet kasvavat ryhmissä annosten mukaan. Oksatsepaamin edellisen annoksen annostelu-aika vaihteli selvästi tematsepaamia ja tsopiklonia enemmän, mediaaniaika oli kello 19. Tsopiklonin jäännöspitoisuuksissa oli suurinta vaihtelua. Pitoisuudet oli mitattuna 28 potilaalta ja ne vaihtelivat välillä 25,0–286 nmol/l (9,72–111 ng/ml, Md 36,0 ng/ml). Suurin osa potilaista käytti tsopiklonia annoksella 7,5 mg illalla. Annostelu tapahtui pääasiassa kello 21–22 välisenä aikana (Md 21:10).

Taulukko 10. Jäännöspitoisuudet edellisen päivän annoksen mukaan.

Pitoisuudet		Yhteensä	Ilta-annos		
			5mg	10mg	20mg
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,70 (0,38–1,00)	0,20	0,60	0,70 (0,40–1,00)
	ka (min-max)	0,68 (0,20–1,10)		0,70 (0,60–0,80)	0,72 (0,30–1,10)
	n	14	1	2	11
			Ilta-annos		
			7,5mg	12,5–15mg	30mg
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,70 (0,40–1,10)	0,40 (0,25–0,60)	0,70	1,10 (1,03–2,68)
	ka (min-max)	0,91 (0,20–3,20)	0,42 (0,20–0,60)	0,75 (0,70–0,80)	1,60 (1,00–3,20)
	n	11	5	2	4
			Päiväannos ¹		
			7,5–15mg	22,5–30mg	52,5–75mg
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)		0,35 (0,23–0,70)	0,90 (0,63–1,10)	0,60
	ka (min-max)		0,43 (0,20–0,80)	0,88 (0,60–1,10)	1,60 (0,60–3,20)
	n		4	4	3
			Ilta-annos		
			3,75mg	5mg	7,5mg
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	92,5 (59,3–129)	48,0	60,0	106 (59,5–133)
	ka (min-max)	98,9 (25,0–286)	61,5 (48,0–75,0)	62,0 (60,0–64,0)	105 (25–286)
	n	28	2	2	24

Q1= alakvartiili, Md= mediaani, Q3= yläkvartiili, ka= keskiarvo

¹Päiväannos kuvaa kaikkia edellisen päivän aikana annosteltuja annoksia yhteensä. Päiväannos on määritetty erikseen vain oksatsepaamille, sillä muilla lääkeaineilla annostelu on tapahtunut ainoastaan illalla.

8.2 Taustamuuttujien yhteys jäännöspitoisuuksiin

Potilaiden iän vaikutusta bentsodiatsepiinipitoisuuksien suuruuteen analysoitiin jakamalla potilaat kolmeen ikäryhmään (taulukko 11). Oksatsepaami- ja tsopiklonipitoisuudet näyttävät pienentyvän ikäryhmien suurentuessa, mutta erot eivät ole tilastollisesti merkitseviä. Sukupuolella ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää

eroa, vaikka oksatsepaamiryhmässä miesten pitoisuudet näyttävät keskimäärin suuremmilta kuin naisilla. Tsopikloniryhmässä puolestaan naisten pitoisuudet näyttävät olevan suurempia kuin miehillä. Hajonta on kuitenkin suurta ja miesten osuus jää tsopiklonin käyttäjissä hyvin pieneksi (14 %, n=4). Verrattaessa potilaiden jäännöspitoisuuksia koko haastatteluun osallistuneilla ja haastattelun keskeyttäneillä, pitoisuudet näyttävät tematsepaamiryhmässä keskimäärin suuremmilta haastattelun keskeyttäneillä. Oksatsepaami- ja tsopikloniryhmässä puolestaan koko haastattelun suorittaneiden pitoisuudet näyttävät keskimäärin suuremmilta. Tsopikloniryhmässä tulos on merkitsevä 10 % riskitasolla ($p=0,095$).

Ilta-annoksen ajankohdan vaikutusta jäännöspitoisuuksiin analysoitiin jakamalla annosteluajankohdat kahteen luokkaan. Oksatsepaamiryhmässä pitoisuudet ovat suurempia myöhemmässä annosteluryhmässä ($p=0,017$). Tematsepaami- ja tsopikloniryhmissä pitoisuudet näyttävät keskimäärin suuremmilta aikaisemmassa annosteluryhmässä, mutta hajonta on suurta ja erot eivät ole tilastollisesti merkitseviä. Potilaiden tulostyistä analysoitiin jäännöspitoisuuksien suuruus kaatumisen vuoksi sairaalaan tulleilla verrattuna muiden syiden vuoksi tulleiden jäännöspitoisuuksiin. Tematsepaamin ja tsopiklonin kohdalla bentsodiatsepiinipitoisuuksien keskiarvot ovat kaatumisen vuoksi sairaalaan tulleiden ryhmässä suuremmat kuin muiden syiden vuoksi tulleilla. Pitoisuuksien hajonta on ryhmissä kuitenkin melko suurta ja tilastollisesti merkitseviä eroja ei löydy.

GFR-arvojen, bentsodiatsepiinien lukumäärän, käyttövuosien ja annoksen vaikutusta jäännöspitoisuuksiin määritettiin korrelaatiokertoimen avulla (taulukko 12). Annosten osalta oksatsepaamipitoisuudet korreloivat koko edellisen päivän annoksen ($p=0,003$) ja ilta-annoksen kanssa ($p<0,001$). Myös tsopikloni- ja tematsepaamiryhmissä korrelaatio ilta-annoksen ja pitoisuuksien välillä on positiivinen, mutta ei tilastollisesti merkitsevä. GFR-arvot, käytettyjen bentsodiatsepiinien määrät ja käyttövuodet eivät korreloi merkitsevästi jäännöspitoisuuksien kanssa.

Taulukko 11. Bentsodiatsepiinipitoisuudet iän, sukupuolen, haastattelutiedon, annosajan ja tulosityn mukaan.

Pitoisuus		Ikä			p-arvo ¹	
		60–74	75–84	85+		
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,90	0,55 (0,23–0,95)	0,65 (0,43–0,95)	0,477	
	ka (min-max)	0,90 (n=2)	0,58 (n=4)	0,68 (n=8)		
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	1,00	0,70 (0,35–1,10)	0,50	0,429	
	ka (min-max)	1,60 (n=3)	0,70 (n=6)	0,50 (n=2)		
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	126 (75,8–178)	97,0 (56,0–127)	75,0 (42,0–109)	0,266	
	ka (min-max)	126 (n=4)	101 (n=17)	78,0 (n=7)		
		Sukupuoli			p-arvo ²	
		naiset	miehet			
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,70 (0,40–1,00)	(n=11)	0,70 (n=3)	0,885	
	ka (min-max)	0,67		0,70		
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,60 (0,28–1,10)	(n=6)	0,70 (0,60–2,10) (n=5)	0,537	
	ka (min-max)	0,65		1,22		
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	92,5 (59,3–129)	(n=24)	82,5 (46,8–152) (n=4)	0,825	
	ka (min-max)	99,7		93,8		
		Haastattelutieto			p-arvo ²	
		koko haastattelu	osa haastattelu			
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,30	(n=3)	0,70 (0,50–1,00) (n=11)	0,456	
	ka (min-max)	0,53		0,72		
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,75 (0,55–1,10)	(n=10)	0,30 (n=1)	0,364	
	ka (min-max)	0,97				
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	109 (60,0–136)	(n=19)	73,0 (53,5–96,0) (n=9)	0,095*	
	ka (min-max)	111		74,2		
		Ilta-annoksen antoajankohta			p-arvo ²	
		20:30–21:10		21:30–22:30		
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,80 (0,30–1,05)	(n=5)	0,50 (0,30–0,65) (n=5)	0,346	
	ka (min-max)	0,70		0,48		
		15:35–19:00		21:00–02:45		
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,50 (0,28–0,73)	(n=6)	1,10 (0,80–2,15) (n=5)	0,017**	
	ka (min-max)	0,50		1,40		
		20:40–21:10		21:25–23:25		
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	88,0 (60,5–127)	(n=13)	85,0 (53,8–127) (n=12)	0,611	
	ka (min-max)	107		91,0		
		Tulosyy			p-arvo ²	
		Kaatuminen ³	Muu syy			
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,80	(n=3)	0,70 (0,30–1,00) (n=11)	0,555	
	ka (min-max)	0,77		0,65		
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,80	(n=1)	0,65 (0,38–1,10) (n=10)	0,909	
	ka (min-max)			0,92		
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	131 (60,0–140)	(n=7)	88,0 (50,0–112) (n=21)	0,272	
	ka (min-max)	112		94,4		

Q1= alakvartiili, Md= mediaani, Q3= yläkvartiili, ka= keskiarvo, min-max = vaihteluväli

¹Merkitsevyys taso määritettynä Kruskal-Wallis testillä²Merkitsevyystaso määritettynä Mann-Whitneyn U-testillä³ICD-10-luokituksen alaluokat W01 ja W10

*Tulos on tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,10

**Tulos on tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05

Taulukko 12. Bentsodiatsepiinipitoisuuksien yhteydet GFR-arvoihin, käytettyjen bentsodiatsepiinien määrään, käytön pituuteen ja annokseen.

	Lääkeaine	n	Spearmanin järjestys-korrelaatiokerroin (ρ)	p-arvo
GFR-arvot	tematsepaami	14	-0,206	0,481
	oksatsepaami	10	0,407	0,243
	tsopikloni	28	-0,042	0,832
Bentsodiatsepiinien määrä	tematsepaami	13	0,084	0,784
	oksatsepaami	11	-0,261	0,438
	tsopikloni	27	-0,024	0,904
Käyttöaika	tematsepaami	3	0,500	0,667
	oksatsepaami	6	0,015	0,977
	tsopikloni	14	0,339	0,235
Ilta-annos	tematsepaami	14	0,300	0,297
	oksatsepaami	11	0,934	<0,001*
	tsopikloni	28	0,291	0,133
Päiväannos	oksatsepaami	11	0,799	0,003*

*Korrelaatio on tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,01

8.3 Taustamuuttujien yhteys käytettyihin lääkeannoksiin

Potilaiden käyttämiä lääkeannoksia vertailtiin iän ja sukupuolen ryhmissä (taulukko 13). Oksatsepaamiryhmässä edellisen päivän annokset pienentyvät ikäryhmien kasvaessa ($p=0,039$). Parittaisten vertailujen mukaan tilastollinen ero on 60–74 ja 75–84-vuotiaiden välillä ($p=0,045$). Myös ilta-annosten kohdalla keskimääräiset annokset näyttävät pienentyvän samansuuntaisesti iän kasvaessa, mutta ero ei siinä ole tilastollisesti merkitsevä. Tematsepaamin kohdalla annokset näyttävät pienimmiltä keskimmaisessa ikäryhmässä (75–84-vuotiaat), mutta erot ikäryhmien välillä eivät ole merkitseviä. Miehet käyttivät oksatsepaamia suuremmilla päiväannoksilla kuin naiset ($p=0,052$). Kaikki oksatsepaamia useammalla kuin yhdellä annoksella päivässä käyttäneet potilaat olivat miehiä, joten naisten ryhmässä ilta- ja päiväannokset eivät eronneet keskenään.

8.4 Jäännöspitoisuuksien yhteys itse koettuun terveyteen ja toimintakykyyn

Potilaiden itse arvioimaa terveyttä, toimintakykyä, nukkumista sekä huimaus- ja kaatuilutaipumusta mitattiin haastatteleamalla (liite 1). Jäännöspitoisuuksien suuruutta verrattiin luokitelluissa vastausryhmissä (taulukko 14). Potilaiden itse arviomassa

terveydessä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja jäännöspitoisuuksien suhteen. Oksatsepaamiryhmässä pitoisuudet näyttävät kuitenkin suuremmilta terveytensä hyväksi arvioineiden keskuudessa verrattuna kohtalaiseksi tai huonoksi arvioineihin, kun taas tsopikloniryhmässä pitoisuudet näyttävät suuremmilta terveytensä heikommaksi arvioineilla.

Taulukko 13. Lääkeaineiden annokset iän ja sukupuolen mukaan ryhmiteltynä.

Annos mg		Ikä			p-arvo ¹
		60–74	75–84	85+	
tematsepaami	Md (Q1–Q3)	20,0	15,0 (6,25–20,0)	20,0 (20,0–20,0)	0,231
	ka (min-max)	20,0 (20,0–20,0)	13,8 (5,00–20,00)	18,8 (10,0–20,0)	
	n	2	4	8	
oksatsepaami ilta-annos	Md (Q1–Q3)	30,0	11,3 (7,50–30,0)	10,0	0,591
	ka (min-max)	22,5 (7,5–30,0)	16,3 (7,50–30,0)	10,0 (7,50–12,50)	
	n	3	6	2	
päiväannos ³	Md (Q1–Q3)	60,0	18,8 (7,50–30,0)	16,3	0,039**
	ka (min-max)	62,5 (52,5–75,0)	18,8 (7,5–30,0)	16,3 (7,50–25,0)	
	n	3	6	2	
tsopikloni	Md (Q1–Q3)	7,50 (5,63–7,50)	7,50 (7,50–7,50)	7,50 (7,50–7,50)	0,844
	ka (min-max)	6,88 (5,00–7,50)	7,13 (3,75–7,50)	6,96 (3,75–7,50)	
	n	4	17	7	

		Sukupuoli		p-arvo ²
		naiset	miehet	
tematsepaami	Md (Q1–Q3)	20,0 (10,0–20,0)	20,0	0,555
	ka (min-max)	16,8 (5,00–20,0)	20,0 (20,0–20,0)	
	n	11	3	
oksatsepaami ilta-annos	Md (Q1–Q3)	11,3 (7,50–30,0)	12,5 (7,50–30,0)	0,931
	ka (min-max)	16,3 (7,50–30,0)	17,5 (7,50–30,0)	
	n	6	5	
päiväannos ³	Md (Q1–Q3)	11,3 (7,50–30,0)	52,5 (23,8–67,5)	0,052*
	ka (min-max)	16,3 (7,50–30,0)	47,0 (22,5–75,0)	
	n	6	5	
tsopikloni	Md (Q1–Q3)	7,50 (7,50–7,50)	7,50 (7,50–7,50)	0,635
	ka (min-max)	6,98 (3,75–7,50)	7,50 (7,50–7,50)	
	n	24	4	

Md= Mediaani, Q₁= 1. kvartiili, Q₃= 3. kvartiili, ka= keski-arvo, min-max= vaihteluväli.

¹Tulos Kruskal-Wallis testistä ²Tulos Mann-Whitney U testistä

³Päiväannos kuvaa kaikkia edellisen päivän aikana annosteltuja annoksia yhteensä. Päiväannos on määritetty erikseen vain oksatsepaamille, sillä muilla lääkeaineilla annostelu tapahtui vain illalla.

*Tulos on merkitsevä tasolla p<0,10

**Tulos on merkitsevä tasolla p<0,05

Oksatsepaamin jäännöspitoisuudet ovat suuremmat itsenäisesti sisällä ja ulkona liikkuvien keskuudessa verrattuna vain avustettuna tai ei ollenkaan liikkuviin potilaisiin (p=0,017). Tsopiklonilla keskilukujen suuruudet näyttävät sen sijaan suuremmilta vain

Taulukko 14. Jäännöspitoisuuksien yhteys itse koettuun terveyteen ja toimintakykyyn (kysymykset 7–11).

Pitoisuus		7. Oma terveys				p-arvo
		1. Hyvä		2–3. Kohtalainen tai huono		
tematsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,30	n=3	0,50	n=3	0,700
µmol/l	ka (min-max)	0,53 (0,20–1,10)		0,57 (0,40–0,80)		
oksatsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,95 (0,73–2,68)	n=4	0,60 (0,35–1,03)	n=6	0,114
µmol/l	ka (min-max)	1,45 (0,70–3,20)		0,65 (0,20–1,10)		
tsopikloni	Md (Q ₁ –Q ₃)	42,0	n=3	110 (70,8–137)	n=18	0,185
nmol/l	ka (min-max)	66,7 (25,0–133)		116 (47–286)		
		8. Liikuntakyky				
		1–2. Liikkuu itsenäisesti		3–5. Vain avustettuna		
tematsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,40	n=3	0,50	n=3	1,000
µmol/l	ka (min-max)	0,57 (0,20–1,10)		0,53 (0,30–0,80)		
oksatsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	1,00 (0,7–1,10)	n=7	0,40	n=3	0,017**
µmol/l	ka (min-max)	1,21 (0,6–3,20)		0,40 (0,20–0,60)		
tsopikloni	Md (Q ₁ –Q ₃)	103 (45,8–134)	n=6	111 (64,0–140)	n=15	0,569
nmol/l	ka (min-max)	94,0 (42,0–136)		115 (25,0–286)		
		9. Kauppa ym. asioiden hoito				
		1–2. Itse (yksin/avustettuna)		3. Muut hoitavat		
tematsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,65	n=2	0,45 (0,33–0,73)	n=4	1,000
µmol/l	ka (min-max)	0,65 (0,20–1,10)		0,50 (0,30–0,80)		
oksatsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,90 (0,63–1,10)	n=8	0,30	n=2	0,044**
µmol/l	ka (min-max)	1,14 (0,60–3,20)		0,30 (0,20–0,40)		
tsopikloni	Md (Q ₁ –Q ₃)	110 (59,5–138)	n=8	108 (62,0–134)	n=13	0,860
nmol/l	ka (min-max)	109 (42,0–190)		110 (25,0–286)		
		10. Koettu muisti muihin samanikäisiin verrattuna				
		1. Ikää vastaava		2–3. Heikentynyt		
tematsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,50	n=2	0,45 (0,33–0,95)	n=4	1,000
µmol/l	ka (min-max)	0,50 (0,20–0,80)		0,58 (0,30–1,10)		
oksatsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,70	n=3	1,00 (0,40–1,10)	n=7	0,667
µmol/l	ka (min-max)	0,70 (0,60–0,80)		1,09 (0,20–3,20)		
tsopikloni	Md (Q ₁ –Q ₃)	88,0 (60,0–133)	n=11	116 (85,8–153)	n=10	0,314
nmol/l	ka (min-max)	92,1 (25,0–168)		128 (47,0–286)		
		11. Muistin kokeminen tarkemmin				
		1. Unohtelee harvoin		2–3. Unohtelee usein		
tematsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,40 (0,23–0,73)	n=4	1,10	n=1	0,400
µmol/l	ka (min-max)	0,45 (0,20–0,80)				
oksatsepaami	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,75 (0,63–1,03)	n=4	0,80 (0,35–1,63)	n=6	0,914
µmol/l	ka (min-max)	0,80 (0,60–1,10)		1,08 (0,20–3,20)		
tsopikloni	Md (Q ₁ –Q ₃)	109 (64–133)	n=15	116 (50,8–214)	n=6	0,677
nmol/l	ka (min-max)	99,3 (25,0–168)		134 (47,0–286)		

Md= Mediaani, Q₁= 1. kvartiili, Q₃= 3. kvartiili, ka= keski-arvo, min-max= vaihteluväli.

**Tulos on merkitsevä tasolla p<0,05

avustettuna liikkuvien ryhmässä, mutta hajonta on suurta ja tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä. Samoin kauppa-, posti-, pankki- ja apteekkikäynteihin itse osallistuvien oksatsepaamipitoisuudet olivat suuremmat verrattuna potilaisiin, jotka eivät osallistuneet niihin ($p=0,044$). Tosin potilaita, jotka eivät osallistuneet näihin käynteihin, oli vain kaksi. Jäännöspitoisuuksissa ei ollut merkitseviä eroja itse koetun muistin suhteen. Tsopikloniryhmässä pitoisuudet tosin näyttävät keskilukujen suhteen suuremmilta muistinsa heikentyneeksi kokevilla.

Potilaat arvioivat unen määrä edellisen viikon aikana tunteina yöllä ja päivällä (taulukko 15). Mitatut bentsodiatsepiinipitoisuudet eivät korreloi selkeästi unen määrän kanssa. Lisäksi potilaat arvioivat yöllisten heräilykertojensa määrää. Heräilykertojen ja jäännöspitoisuuksien väliltä ei myöskään löydy selkeää korrelaatiota minkään lääkeaineen kohdalla.

Taulukko 15. Unen ja heräilyjen määrän yhteys jäännöspitoisuuksiin.

Kysymys	Lääkeaine	n	Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin (ρ)	p-arvo
15. a) Unen määrä öisin	Tematsepaami	3	0,500	0,667
	Oksatsepaami	10	-0,443	0,200
	Tsopikloni	19	-0,269	0,265
15. b) Unen määrä päivisin	Tematsepaami	3	0,866	0,333
	Oksatsepaami	9	0,367	0,332
	Tsopikloni	19	-0,270	0,263
16. Heräilyjen määrä öisin	Tematsepaami	3	0,500	0,667
	Oksatsepaami	10	0,060	0,870
	Tsopikloni	19	-0,200	0,413

Taulukossa 16 on esitetty jäännöspitoisuudet aamuvirkeyden, yöllisen nukahtamisen, väsymyksen sekä huimauksen ja kaatuilutaipumuksen vastausryhmissä. Itsensä aamulla herätessä virkeäksi kokeneiden kohdalla tsopiklonipitoisuudet näyttävät keskilukujen suhteen olevan suurempia kuin ei itseään virkeäksi kokeneilla. Erot eivät kuitenkaan ole tilastollisesti merkitseviä minkään lääkeaineen kohdalla. Tematsepaamia käyttävistä tämä osio haastattelusta on tehty vain kolmelle potilaalle, joten ryhmien koot jäävät liian pieneksi erojen selvittämiseksi.

Taulukko 16. Jäännöspitoisuuksien yhteys itse koettuun virkeyteen ja väsymykseen sekä huimaus- ja kaatuilutaipumukseen (kysymykset 14 ja 17–20).

Pitoisuus		14. Itsensä virkeäksi kokeminen aamulla herätessä			p-arvo
		1–2. Kyllä		3. Ei koskaan	
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,25	n=2	1,10	n=1
	ka (min-max)	0,25 (0,20–0,30)			1,000
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,80 (0,40–1,10)	n=7	0,70	n=3
	ka (min-max)	0,74 (0,20–1,10)		1,50 (0,60–3,20)	0,667
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	111 (74,0–154)	n=13	86,0 (49,5–118)	n=6
	ka (min-max)	122 (25,0–286)		85,0 (42,0–131)	0,244
		17. Nukahtaminen on helppoa yöllä heräämisen jälkeen			p-arvo
		1. Kyllä		2. Ei	
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,30	n=1	0,65	n=2
	ka (min-max)			0,65 (0,20–1,10)	1,000
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,65 (0,35–1,03)	n=6	0,95 (0,65–2,68)	n=4
	ka (min-max)	0,67 (0,20–1,10)		1,43 (0,60–3,20)	0,257
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	103 (55,5–153)	n=10	111 (58,0–135)	n=9
	ka (min-max)	117 (25,0–286)		104 (47,0–168)	1,000
		18. Päiväaikainen väsymys			p-arvo
		1–2. Kyllä		3. Ei	
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,65	n=2	0,30	n=1
	ka (min-max)	0,65 (0,20–1,10)			1,000
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,90 (0,45–1,10)	n=8	0,65	n=2
	ka (min-max)	1,05 (0,20–3,20)		0,65 (0,60–0,70)	0,533
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	113 (98,0–138)	n=13	62,0 (37,8–120)	n=6
	ka (min-max)	125 (47,0–286)		79,7 (25,0–190)	0,087*
		19. Huimaus			p-arvo
		1–2. On ollut		3. Ei ole ollut	
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)		n=0	0,30	n=3
	ka (min-max)			0,53 (0,20–1,10)	-
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,60	n=3	1,00 (0,60–1,10)	n=7
	ka (min-max)	0,60 (0,40–0,80)		1,13 (0,20–3,20)	0,267
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	122 (96,0–137)	n=10	88,0 (44,5–151)	n=9
	ka (min-max)	115 (52,0–168)		106 (25,0–286)	0,243
		20. Kaatuilutaipumus			p-arvo
		1–2. On ollut		3. Ei ole ollut	
tematsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)		n=0	0,30	n=3
	ka (min-max)			0,53 (0,20–1,10)	-
oksatsepaami μmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	0,80 (0,40–1,10)	n=7	0,70	n=3
	ka (min-max)	0,74 (0,20–1,10)		1,50 (0,60–3,20)	0,667
tsopikloni nmol/l	Md (Q ₁ –Q ₃)	122 (81,0–153)	n=10	97,0 (44,5–123)	n=9
	ka (min-max)	130 (52,0–286)		88,4 (25,0–168)	0,133

Md= Mediaani, Q₁= 1. kvartiili, Q₃= 3. kvartiili, ka= keski-arvo, min-max= vaihteluväli.

*Tulos on merkitsevä tasolla p<0,10

Potilaat arvioivat helppoutta nukahtaa yöllä heräämisten jälkeen. Pitoisuudet eivät vaihteile merkitsevästi eri vastausryhmien välillä, vaikka oksatsepaamia käyttäneillä keskiluvut näyttävät suuremmilta niillä potilailla, joilla uudelleen nukahtaminen ei ollut helppoa. Päiväaikaisen väsymyksen vastausluokissa tsopiklonipitoisuudet ovat suuremmat väsymyksestä kärsineiden joukossa 10 % riskitasolla ($p=0,087$). Samoin tsopiklonin käyttäjillä keskilukujen perusteella pitoisuudet näyttävät suuremmilta niillä potilailla, jotka kärsivät huimauksesta ja kaatuilutaipumuksesta. Sen sijaan oksatsepaamia käyttäneillä tulokset näyttävät päinvastaisilta huimauksen suhteen. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei löytynyt huimauksen ja kaatuilutaipumuksen suhteen minkään lääkeaineen kohdalta.

9 POHDINTA

Suurin osa (79 %) aineiston potilaista oli naisia. Sukupuoli saattaa vaikuttaa bentsodiatsepiinipitoisuuksiin (Greenblatt ym. 1980). Naiset käyttivät pienempiä annoksia, erityisesti oksatsepaamia, jota käyttäneistä potilaista kaikki useampaa kuin yhtä annosta päivässä käyttäneet potilaat olivat miehiä. Tämä vaikuttaa siihen, että oksatsepaamipitoisuudet olivat keskimäärin suuremmat miesten ryhmässä naisiin verrattuna, tosin ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Oksatsepaamia käyttäneet potilaat olivat nuorempia ja tematsepaamia käyttäneet vanhempia kaikkien potilaiden keski-ikäen verrattuna. Nuoremmat 60–74-vuotiaat söivät oksatsepaamia suuremmilla annoksilla kuin 75–84-vuotiaat. Kaikilla kolmella bentsodiatsepiinillä pitoisuudet ovat suurimmat nuorimmassa ikäryhmässä ja oksatsepaamilla ja tsopiklonilla pitoisuudet pienenevät ikäryhmien kasvaessa. Nuorempien (<75-vuotiaiden) potilaiden käyttämät suuremmat annokset selittävät osaltaan heidän suurempia pitoisuuksia.

Potilaat olivat käyttäneet bentsodiatsepiineja hyvin pitkäaikaisesti ja käyttö vaihteli yhdestä kahteenkymmeneen vuoteen, mediaani oli kuusi vuotta. Fimean lääkäiden lääkityksen tietokannan mukaan tematsepaami, oksatsepaami ja tsopikloni sopivat käytettäväksi yli 75-vuotiailla enintään 2–4 viikon ajan (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2013a). Tietokannan mukaan sopiva aloitusannos on

tematsepaamilla 5–10 mg, oksatsepaamilla 7,5 mg ja tsopikloilla 3,75 mg päivässä. Kapseli-sarjan iäkkäiden lääkehoitoa käsittelevän julkaisun mukaan tematsepaamin iäkkäille soveltuva ilta-annos on 10 mg. Tematsepaamia käyttäneistä 75 vuotta täyttäneistä potilaista 71 % käytti lääkettä annoksella 20 mg illalla. Tsopiklonin mediaani annos oli 7,5 mg ja oksatsepaamin 25 mg. Käytetyt annokset ovat siis huomattavasti nykyisiä suosituksia suurempia ja käyttöajat pidempiä. Aineisto on kuitenkin kerätty vuonna 2004, jolloin suositukset iäkkäiden bentsodiatsepiinien käytöstä eivät olleet samanlaisia kuin tänä päivänä. Bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö tulisi iäkkäiden lääkityksen tietokannan mukaan lopettaa asteittain, vähintään yksi kuukausi käyttövuotta kohden (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2013a). Useita vuosia bentsodiatsepiineja käyttäneillä vieroitusaikeiden tulisi siis suositusten mukaan olla hyvin pitkiä. Aineiston potilaat olivat käyttäneet bentsodiatsepiinejaan pisimmillään 20 vuotta, jolloin suosituksen mukaan heidän vieroitusaikansa tulisi olla 20 kuukautta. Kliinisesti näin pitkien asteittaisten vieroitusten toteuttaminen on käytännössä hankalaa.

19 % potilaista tuli sairaalaan kaatumisen vuoksi. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaisen käytön on todettu lisäävän kaatumisriskiä iäkkäillä (Woolcott ym. 2009). Pitoisuuksissa ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa kaatumisen ja muun syyn vuoksi sairaalaan tulleiden välillä, vaikka tsopiklonilla pitoisuudet näyttävätkin suuremmilta kaatumisen vuoksi tulleiden ryhmässä. Potilaiden tulosten suuriin luokkiin oli muualla luokitamattomat oireet, sairaudenmerkit sekä poikkeavat kliiniset ja laboratoriolöydökset R, mikä saattaa viitata siihen, ettei tulostuloksia luokiteltu systemaattisesti kaikkien potilaiden kohdalla. Lisäksi potilaiden kokemaa huimaus- ja kaatuilutaipumusta määritettiin haastattelussa edeltäneen viikon aikana. Tsopiklonipitoisuudet olivat keskimäärin suuremmat sekä huimauksesta että kaatuilutaipumuksesta kärsineillä potilailla, tosin tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Oksatsepaamipitoisuudella oli positiivinen korrelaatio käytetyn annoksen, sekä viimeisimmän että koko edellisen päivä annoksen kanssa. Lisäksi oksatsepaamipitoisuudet olivat suuremmat myöhäisemmässä annosteluluokassa aikaisempaan verrattuna. Jäännöspitoisuuksien ja annosten korrelaatio oli positiivinen

myös tsopiklonilla ja tematsepaamilla, mutta ei tilastollisesti merkitsevä. Erot pitoisuuksissa annosten ja annosteluajkojen suhteen tulivat esille oksatsepaamilla mahdollisesti siksi, että tematsepaamin ja tsopiklonin kohdalla potilaiden käyttämissä annoksissa ja annosteluajoissa oli pienempi hajonta oksatsepaamiin verrattuna. Munuaisten toimintaa kuvaavat GFR-arvot eivät olleet yhteydessä jäännöspitoisuuksiin. Rasvaliukoisuutensa vuoksi bentsodiatsepiinit metaboloituvat pääasiassa maksassa ennen erittymistään munuaisten kautta (Mandrioli ym. 2008). Tästä syystä munuaisten vajaatoiminnalla ei ole odotettavissa suoraa vaikutusta bentsodiatsepiinien pitoisuuksiin plasmassa tai seerumissa.

MMSE-pisteet olivat keskimäärin heikoimmat tematsepaamia käyttäneillä potilailla verrattuna oksatsepaamia ja tsopiklonia käyttäneisiin. Myös dementiaa (29 %) ja masennusta (14 %) sairastaneiden osuudet olivat suurimmat tematsepaamiryhmässä. Sen sijaan depressioasteikolla mitattuna tematsepaamia käyttäneiden pitoisuudet olivat matalammat kuin tsopiklonia ja oksatsepaamia käyttäneillä. Tosin DEPS-pisteet oli määritetty vain koko haastatteluun osallistuneilta potilailta. Koska koko haastattelua ei jatkettu pääsääntöisesti alle 20 MMSE-pistettä saaneilla potilailla, jäi koko haastattelun suorittaneiden määrä tematsepaamin käyttäjissä hyvin pieneksi (n=3). Tsopiklonipitoisuudet olivat suuremmat koko haastatteluun osallistuneilla verrattuna haastattelun keskeyttäneisiin. Samasta aineistosta aiemmin julkaistussa tutkimuksessa yhteyttä MMSE-pisteiden ja tsopiklonipitoisuuksien väliltä ei kuitenkaan löytynyt (Puustinen ym. 2007).

Bentsodiatsepiinijäännöspitoisuuksissa oli laajaa yksilöllistä hajontaa. Tematsepaamin pitoisuudet vaihtelivat välillä 60–330 ng/ml (Md 210 ng/ml). Tulokset ovat samansuuntaisia aiemman tutkimuksen kanssa, jossa tematsepaamia käytettiin yli 65-vuotiaiden unilääkkeenä viikon ajan ja aamulla mitatut pitoisuudet olivat keskimäärin 190 (± 127 SD) ng/ml (Cook ym. 1983). Tematsepaami kumuloituu iäkkäillä säännöllisessä käytössä (Cook ym. 1983). Tässä tutkimuksessa potilaat olivat käyttäneet tematsepaamia paljon kauemmin kuin viikon ajan, mikä voi vaikuttaa siihen, että keskimääräiset pitoisuudet olivat hieman suurempia kuin vertailututkimuksessa.

Tsopiklonin pitoisuudet vaihtelivat välillä 9,72–111 ng/ml (Md 36,0 ng/ml). Aiemmassa tutkimuksessa tsopiklonia 7,5 mg annoksella kahden viikon ajan käyttäneiden potilaiden yhdeksän tuntia annostelusta mitatut pitoisuudet olivat 29,3 ($\pm 4,9$ SD) ng/ml (Miller ym. 1986). Potilaiden ikä kyseisessä tutkimuksessa jää epäselväksi, joten he olivat oletettavasti alle 65-vuotiaita. Mahdollinen nuorempi ikä saattaa selittää matalammat pitoisuusarvot ja pienemmän hajonnan pitoisuuksien välillä verrattuna tässä tutkimuksessa saatuihin arvoihin. Ikääntyessä yksilölliset erot bentsodiatsepiinien farmakokinetiikassa korostuvat, mikä voi nostaa pitoisuuksien hajontaa (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984, Herman ym. 1996). Oksatsepaamipitoisuudet vaihtelivat välillä 57,3–920 ng/ml. Aiemmista tutkimuksista ei löytänyt vastaavaa tutkimusta oksatsepaamin pitoisuuksista pitkäaikaisessa käytössä.

Suuremmat oksatsepaamipitoisuudet ovat yhteydessä parempaan liikuntakykyyn ja kauppa-asoiden itsenäiseen hoitamiseen. Oksatsepaamiryhmästä yhteensä kymmenelle potilaalle oli tehty koko haastattelu ja osassa vastausryhmiä vastanneiden lukumäärä oli hyvin pieni. Näin oli myös liikuntakykyä ja kauppa-asoiden hoitamista käsittelevien kysymysten kohdalla, joissa avustusta liikkumiseen ($n=3$) tai kauppa-asointiin ($n=2$) tarvitsevia potilaita oli vain muutama. Haastattelutulosten ja jäännöspitoisuuksien yhteys on monen kysymyksen kohdalla päinvastainen oksatsepaamin ja tsopiklonin välillä. Näin on myös liikuntakykyä käsittelevän kysymyksen kohdalla, jossa vain avustettuna liikkuvien tsopiklonipitoisuudet näyttävät olevan suuremmat kuin itsenäisesti liikkuvien.

Päiväaikaista väsymystä edellisen viikon aikana tunteneilla näyttää olevan suuremmat tsopiklonipitoisuudet. Päiväaikaisesta väsymyksestä kärsi enemmistö (68 %) vastaajista. Sen sijaan hieman ristiriitaisesti itsensä virkeäksi aamulla tunteneiden tsopiklonipitoisuudet näyttävät suuremmilta kuin potilailla, jotka eivät tunteneet oloaan virkeäksi aamulla. Ero ei tosin ole tilastollisesti merkitsevä. Jäännöspitoisuuksien ja itse arvioitun terveyden, toimintakyvyn, unen määrän, virkeyden ja väsymyksen sekä huimaus ja kaatuilutaipumuksen välillä ei löytynyt muita yhteyksiä. Aineiston pieni koko heikentää tilastollisten testien voimaa ja osa tuloksista voi jäädä ei-merkitseviksi tilastollisen voiman puutteen vuoksi. Tästä syystä myös p -arvoja $<0,01$ pidettiin

tilastollisesti suuntaa-antavana merkitsevyytenä. Toisaalta pienessä aineistossa löydetty tilastolliset merkitsevyydet voivat olla vahvan yhteyden merkki.

Aiempia tutkimuksia bentsodiatsepiinipitoisuuden yhteydestä haittavaikutuksiin tai lääkevaikutukseen on vähän (kpl 5.3). Erityisen vähän on iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) tehtyjä tutkimuksia, joissa bentsodiatsepiineja olisi annosteltu pidempään kuin kerta-annoksena. Tsopiklonilla kerta-annostelun jälkeinen plasmapitoisuus on yhdistetty heikentyneeseen havainnointikykyyn vapaaehtoisilla miehillä (Gustavsen ym. 2011). Kuitenkaan toisessa tutkimuksessa nuorilla (23 ± 2 -vuotiaat) yhteyttä pitoisuuksien ja kognitiivisten toimintojen ja unen laadun välillä ei löytynyt (Allain ym. 1995). Tematsepaamipitoisuuksista ei aiemmassa tutkimuksessa löydetty yhteyttä itse arvioituun unen laatuun, vireystilaan ja kognitiivisiin toimintoihin yli 65-vuotiailla (Cook ym. 1983). Tähän opinnäytetyöhön sisällytettiin vain elektronisena tai paperisena kokotekstinä Helsingin yliopiston kirjastoissa saatavilla olleet tutkimukset bentsodiatsepiinipitoisuuksista ja niiden yhteydestä lääkevaikutukseen ja haittoihin. Koska useat tutkimukset tästä aiheesta ovat melko vanhoja (1970–90-luvuilta), jää osa tutkimuksista saatavuusongelman vuoksi päätelmien ulkopuolelle.

Iäkkäät ovat aliedustettu ikäryhmä kliinisissä lääketutkimuksissa suhteutettuna heidän lääkkeiden käytön määrään (Avorn ym. 1997). Lisäksi lääketutkimuksiin mukaan otettavat iäkkäät ovat yleensä fyysisesti hyvässä kunnossa, jolloin kaikista iäkkäimpien ja heikkokuntoisimpien ryhmä jää yleensä ulkopuolelle. Iäkkäät käyttävät tutkimusten mukaan bentsodiatsepiineja usein pitkäaikaisesti ja suhteessa enemmän kuin muu väestö (Konu ym. 2010, Rikala ym. 2011, Suomen lääketilasto 2012). Kuitenkin tutkimuksia, joissa bentsodiatsepiinien pitoisuuksia olisi mitattu iäkkäillä pitkäaikaisen käytön jälkeen löytyy vähän. Iäkkäillä yksilöllisten erojen korostuminen bentsodiatsepiinien farmakokinetiikassa näyttää suurentavan pitoisuuksien hajontaa ja heikentävän pitoisuuksien yhteyksiä mitattaviin lääkevaikutuksiin tai haittoihin (Cook ym. 1983, Ochs ym. 1984, Herman ym. 1996).

10 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tematsepaamin, oksatsepaamin ja tsopiklonin aamulla mitatuista seerumin lääkeainepitoisuuksista ei löydy selkeitä yhteyksiä potilaiden itse arvioimaan terveyteen, toimintakykyyn, unen määrään, virkeyteen ja väsymykseen sekä huimaus- ja kaatuilutaipumukseen iäkkäillä (≥ 60 -vuotiailla) muutamaa heikkoa yhteyttä lukuun ottamatta. Tästä syystä näiden bentsodiatsepiinien jäännöspitoisuuksien rutiininomaiselle mittaamiselle iäkkäillä ei näytä olevan kliinisiä perusteita.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Allain H, Patat A, Lieury A, Le Coz F, Janus C, Menard G, Gandon J: Comparative study of the effects of zopiclone (7.5 mg), zolpidem, flunitrazepam and a placebo on nocturnal cognitive performance in healthy subjects, in relation to pharmacokinetics. *Eur Psychiatry*: 10: 129–135, 1995.

American Academy of Sleep Medicine: The International classification of sleep disorders. 2. painos. Toim. American Academy of Sleep Medicine (AASM), Rochester, Minnesota 2005.

American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*: 164: 5–56, 2007.

Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Birkett DJ: Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *Br J Clin Pharmacol*: 38: 131–137, 1994.

Avorn J: Including elderly people in clinical trials. *BMJ*: 315: 1033–1034, 1997.

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF: Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*: 18: 37–48, 2004a.

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF: Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*: 19: 437–54, 2004b.

Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A: Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*: 345: e6231, 2012.

Bliwise DL: Normal aging. Kirjassa Principles and practice of sleep medicine. s.24–38, 4. Painos. Toim. Kryger MH, Roth T, Dement WC, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.

Bond AJ, Hailey DM, Lader MH: Plasma concentrations of benzodiazepines. *Br. J. clin. Pharmacol*: 4: 51–56, 1977.

Bormann J: The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci*: 21: 16–19, 2000.

Bottaï T, Hüe B, Hillaire-Buys D, Barbe A, Alric R, Pouget R, Petit P: Clonazepam in acute mania: time-blind evaluation of clinical response and concentrations in plasma. *J Affect Disord*: 36: 21–27, 1995.

Carskadon MA, Dement WD: Normal human sleep: an overview. *Kirjassa Principles and practice of sleep medicine*. s.13–23, 4. Painos. Toim. Kryger MH, Roth T, Dement WC, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.

Chaudhary A, Lane RA, Woo D, Herman RJ: Multiple-dose lorazepam kinetics: shuttling of lorazepam glucuronide between the circulation and the gut during day- and night-time dosing intervals in response to feeding. *J Pharmacol Exp Ther*: 267: 1034–1038, 1993.

Chin PK, Jensen BP, Larsen HS, Begg EJ: Adult age and ex vivo protein binding of lorazepam, oxazepam and temazepam in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*: 72: 985–989, 2011.

Ciraulo DA, Antal EJ, Smith RB, Olson DR, Goldberg DA, Rand EH, Raskin RB, Phillips JP, Shader RI, Greenblatt DJ: The relationship of alprazolam dose to steady-state plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol*: 10: 27–32, 1990.

Cohen-Mansfield J, Taylor L, Woosley R, Lipson S, Werner P, Billig N: Relationships between psychotropic drug dosage, plasma drug concentration, and prolactin levels in nursing home residents. *Ther Drug Monit*: 22: 688–694, 2000.

Cook PJ, Huggett A, Graham-Pole R, Savage IT, James IM: Hypnotic accumulation and hangover in elderly inpatients: a controlled double-blind study of temazepam and nitrazepam. *BMJ*: 286: 100–102, 1983.

Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T: Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*: 19: 305–322, 2004.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*: 12: 189–198, 1975.

Friedman H, Greenblatt DJ, Peters GR, Metzler CM, Charlton MD, Harmatz JS, Antal EJ, Sanborn EC, Francom SF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin. Pharma Ther*: 52: 139–150, 1992.

Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW, Dreyfus JF: Critical factors for pharmacokinetics of zopiclone in the elderly and in patients with liver and renal insufficiency. *Sleep* 10: 1: 7–21, 1987.

Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI: Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther*: 215: 86–91, 1980.

Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI: Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly: therapeutic considerations. Part I. *Clin Pharmacokinet*: 21: 165–177, 1991.

Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI: Plasma alprazolam concentrations. Relation to efficacy and side effects in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*: 50: 715–722, 1993.

Griffith WH, Murchison DA: Enhancement of GABA-activated membrane currents in aged Fischer 344 rat basal forebrain neurons. *J Neurosci*: 15: 2407–2416, 1995.

Gupta A, Lind S, Eklund A, Lennmarken C: The effects of midazolam and flumazenil on psychomotor function. *J Clin Anesth*: 9: 21–25, 1997.

Gustavsen I, Hjelmeland K, Bernard JP, Mørland J: Individual psychomotor impairment in relation to zopiclone and ethanol concentrations in blood – a randomized controlled double-blinded trial. *Addiction*: 107: 925–932, 2012.

Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R: Kuopio 75+ study: does advanced age predict more common use of psychotropics among th? *Int Clin Psychopharmacol*: 18: 163–167, 2003a.

Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R: Use of psychotropics among home-dwelling nondemented and demented elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*: 18: 1135–1141, 2003b.

Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K: Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*: 62: 1172–1181, 2007.

Hellström A, Hellström P, Willman A, Fagerström C: Association between sleep disturbances and leisure activities in the elderly: a comparison between men and women. *Sleep Disord*: 595208, 2014.

Herman RJ, Wilkinson GR: Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol*: 42: 147–155, 1996.

Herrlinger C, Klotz U: Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*: 15: 897–918, 2001.

Holm KJ, Goa KL: Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*: 59: 865–889, 2000.

Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D: Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*: 162: 225–233, 2000.

Huedo-Medina TB, Kisch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN: Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*: 345: e8343, 2012.

Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Harmatz JS, Shader RI: Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol*: 38: 14–21, 1998.

Kivelä SL: Vanhusten lääkehoito. Tammi, Helsinki 2004.

Kivelä SL, Räihä I: Kapseli 35, iäkkäiden lääkehoito. Lääkelaitos ja kansaneläkelaitos. Edita Prima OY, Turku 2007.

Kleme J: Iäkkäiden tietämys käyttämistään bentsodiatsepiineista ja niiden kaltaisista lääkeaineista. Pro gradu -tutkielma, 2012.

Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR: The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest*: 55: 347–359, 1975.

Konu A, Koskinen A, Airaksinen M, Leikola S: Bentsodiatsepiinien käyttö 65-vuotiailla ja vanhemmilla suomalaisilla: Kelan lääkekorvaustiedostoon perustuva tutkimus. *Dosis: farmaseuttinen aikakauskirja*: 26: 201–208, 2010.

Laakkonen U-M, Heiskanen A: Screening and quantitation of benzodiazepines in serum samples. Kirjassa: Kaempe B: Proceedings of the 29th international meeting, s. 262–266. Toim. T.I.A.F.T. Copenhagen: Mackeenzie, 1991.

Labbate LA, Pollack MH, Otto MW, Tesar GM, Rosenbaum JF: The relationship of alprazolam and clonazepam dose to steady-state concentration in plasma. *J Clin Psychopharmacol*: 14: 274–276, 1994.

Lader M: Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction*. 106: 2086–2109, 2011.

Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP: Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta*. 334: 25–40, 2003.

Lesser IM, Lydiard RB, Antal E, Rubin RT, Ballenger JC, DuPont R: Alprazolam plasma concentrations and treatment response in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry*. 149: 1556–1562, 1992.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 130: 461–470, 1999.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 145: 247–254, 2006.

Lin KM, Friedel RO: Relationship of plasma levels of chlordiazepoxide and metabolites to clinical response. *Am J Psychiatry*. 136: 18–23, 1979.

Loring DW, Marino SE, Parfitt D, Finney GR, Meador KJ: Acute lorazepam effects on neurocognitive performance. *Epilepsy Behav*. 25: 329–333, 2012.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Iäkkäiden lääkityksen tietokanta, 2013a. Haettu internetistä 27.3.2014. http://www.fimea.fi/kehittaminen/laakeinformaation_kehittaminen/iakkaiden_laakityksen_tietokanta

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) 2013 = Klassificering av läkemedel (ATC) och definierade dygnsdoser (DDD), Helsinki, 2013b.

Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA: Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr Drug Metab*. 9: 827–844, 2008.

Makhlouf MM, Ayoub AI, Abdel-Fattah MM: Insomnia symptoms and their correlates among the elderly in geriatric homes in Alexandria, Egypt. *Sleep Breath*. 11: 187–194, 2007.

Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J: Biofarmasia ja farmakokinetiikka. Toim. Farmasian opiskelijayhdistys Fortis ry, Gummerrus kirjapaino oy, Jyväskylä 2007.

Metsämuuronen J: Tutkimuksen tekemisen perusteet ihmistieteissä. International Methelp, Helsinki 2005.

McLean AJ, Le Couter DG: Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev: 56: 163–184, 2004.

Micromedex® 2.0 lääketietokanta 2014, haettu internetistä 10.4.2014. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>

Mihic SJ, Harris RA: Hypnotics and Sedatives. Kirjassa Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12. painos, s. 457–480. Toim. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, New York 2011.

Miller LG, Leduc BW, Greenblatt DJ: Determination of zopiclone in plasma by liquid chromatography with application to steady-state monitoring. J Chromatogr: 380 :211–215, 1986.

Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2010. Haettu internetistä 20.10.2013: www.kaypahoito.fi

Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, Picot MC, Jacquemin-Gadda H, Berr C: Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the three-city study. Eur Neuropsychopharmacol: 23: 212–223, 2013.

Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther: 300: 2–8, 2002.

Möhler H: GABA(A) receptor diversity and pharmacology. Cell Tissue Res: 326: 505–516, 2006.

National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis: 39: 1–266, 2002.

Neuvonen PJ: Eräitä kliinisen farmakologian peruskysymyksiä. Kirjassa Koulu M ja Tuomisto J: Farmakologia ja toksikologia, 7. Painos, s. 1007–1012. Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä 2007.

Noble S, Langtry HD, Lamb HM: Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*: 55: 277–302, 1998.

Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T, Kivelä SL: Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective population-based study. *BMC Public Health*: 10: 396, 2010.

Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T, Lyles A, Kivelä SL: Opioids, antiepileptic and anticholinergic drugs and the risk of fractures in patients 65 years of age and older: a prospective population-based study. *Age Ageing*: 42: 318–324, 2013.

Ochs HR, Greenblatt DJ, Heuer H: Is temazepam an accumulating hypnotic? *J Clin Pharmacol*: 24: 58–64, 1984.

Olsen RW, Sieghart W: International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol Rev*: 60: 243–260, 2008.

Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A: Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the epidemiology of vascular aging study. *J Clin Psychopharmacol*: 22: 285–293, 2002.

Peters R: Ageing and the brain. *Postgrad Med J*: 82: 84–88, 2006.

Platten HP, Schweizer E, Dilger K, Mikus G, Klotz U: Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther*: 63: 552–560, 1998.

Puustinen J, Nurminen J, Kukola M, Vahlberg T, Laine K, Kivelä SL: Associations between use of benzodiazepines or related drugs and health, physical abilities and cognitive function, a non-randomised clinical study in the elderly. *Drugs Aging*: 24: 1045–1059, 2007.

Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, Salo P, Vahlberg T, Lyles A, Neuvonen PJ, Partinen M, RiihÄ I, Kivelä SL: Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*: 70: 319–329, 2014.

Redline S, Kirchner L, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A: The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med*: 164: 406–418, 2004.

Reidenberg MM, Levy M, Warner H, Coutinho CB, Schwartz MA, Yu G, Cheripko J: Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther*: 23: 371–374, 1978.

Rikala M, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S: Psychotropic drug use in community-dwelling elderly people-characteristics of persistent and incident users. *Eur J Clin Pharmacol*: 67: 731–739, 2011.

Rissman RA, Mobley WC: Implications for treatment: GABAA receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem*: 117: 613–622, 2011.

Rowland M, Tozer TN: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2011.

Roy-Byrne PP: The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *J Clin Psychiatry*: 66: 14–20, 2005.

Salokangas RK, Stengård E, Poutanen O: DEPS—a new tool in screening for depression. *Duodecim*: 110: 1141–1148, 1994.

Schmucker DL: Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging*: 18: 837–851, 2001.

Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A: Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*: 16: R136, 2012.

Schwartz MA, Postma E, Gaut Z: Biological half-life of chlordiazepoxide and its metabolite, demoxepam, in man. *J Pharm Sci*: 60: 1500–1503, 1971.

SFINX lääkeinteraktiotietokanta, haettu internetistä 17.4.2014: <http://www.terveysportti.fi/terveysportti/sfinx.koti>

Sigel E, Steinmann ME: Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*: 287: 40224–40231, 2012.

Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R: Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract*: 58: 417–422, 2008.

Suomen lääketilasto 2008. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos. Edita Prima Oy, Helsinki 2009.

Suomen lääketilasto 2009. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Juvenes Print, Tampereen yliopistopaino oy, Helsinki 2010.

Suomen lääketilasto 2012. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Edita Prima Oy, Helsinki 2013.

Syvälähti E, Hietala J: Ahdistuneisuus- ja unihäiriöiden lääkeaineet. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia, s. 413–426. Toim. Koulu M, Mervaala E, Medicina Oy, Kuopio 2013.

Swift CG, Ewen JM, Clarke P, Stevenson IH: Responsiveness to oral diazepam in the elderly: relationship to total and free plasma concentrations. *Br. J. clin. Pharmacol*: 20: 111–118, 1985.

Tanaka E: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*: 24: 347–355, 1999.

Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R: A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*: 29: 639–658, 2012.

The American Geriatrics Society. Beers Criteria update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*: 60: 616–631, 2012.

Trifirò G, Spina E: Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*: 12: 611–620, 2011.

Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2008. Haettu internetistä 12.4.2014: www.kaypahoito.fi

van Vliet P, van der Mast RC, van den Broek M, Westendorp RGJ, de Craen AJM: Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. *Int J Geriatr Psychiatry*: 24: 500–508, 2009.

Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA: Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*: 169: 1952–1960, 2009.

World Health Organization. Tautiluokitus ICD-10 (Classification of Diseases ICD-10). Sosiaali- ja terveystieteen tutkimus- ja kehittämiskeskus. Kirjapaino Oy West Point, Rauma 1995.

Zandstra SM, Furer JW, van de Lisdonk EH, Bor JH, Zitman FG, van Weel C: Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. Br J Gen Pract: 52: 805–808, 2002.

LIITE 1

Haastattelulomake

PERUSTERVEYDENHUOLLON POTILAIEN BENTSODIATSEPIINEN KÄYTTÖ KOTONA JA POTILAIEN TIEDOT BENTSODIATSEPIINEISTA

KYSELYLOMAKE 1

ID [][][][]

Täytetään vain kotoa / palveluasunnoista sairaalaan tulleille.

Ei toisesta sairaalasta tai toiselta osastolta siirtyneille!

Haastattelupäivä [][]/[][]/6.2004

Haastattelija: Juha Puustinen

Haastateltavan nimi _____

Sukupuoli 1. mies 2. nainen

Sotu [][][][][][]-[][][][][]

Potilas saapuu terveyskeskussairaalaan 1. kotoa 2. palveluasunnosta, mistä? _____

Potilaan tulopäivä terveyskeskussairaalaan [][][][][][]

Potilaan tulosyy terveyskeskussairaalaan _____

Sairaalaosasto 3. 4. Seerumin kreatiniini _____ (potilastiedot)

Seerumin ASAT _____ (potilastiedot)

SAIRAUDET, LÄÄKITYS JA LÄÄKITYKSEN TOTEUTUMINEN

1. Haastateltavan itsensä ilmoittamat ja sairaskertomuksesta täydennetyt diagnoosit ja murtumien sekä muiden vammojen jälkitilat

Diagnoosi, potilaan kertoma ja lääkityksen perusteella	ICD-10 koodi
a. _____	[][][], [][][]
b. _____	[][][], [][][]
c. _____	[][][], [][][]
d. _____	[][][], [][][]
e. _____	[][][], [][][]
f. _____	[][][], [][][]
g. _____	[][][], [][][]
h. _____	[][][], [][][]
i. _____	[][][], [][][]
j. _____	[][][], [][][]

2. Lääkäri määrää kotona käytössä oleva / ollut **säännöllinen lääkitys** ja sen annostelu viimeisen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa (tutkittavan itsensä ilmoittama / haastattelu + reseptit + lääkekortin perusteella)

Lääkkeen kauppamerkki		
Nimi (ja vahvuus)	Annostus ja lääkemuoto	ATC-koodi
a. _____		_ _ _ _ _ _ _
b. _____		_ _ _ _ _ _ _
c. _____		_ _ _ _ _ _ _
d. _____		_ _ _ _ _ _ _
e. _____		_ _ _ _ _ _ _
f. _____		_ _ _ _ _ _ _
g. _____		_ _ _ _ _ _ _
h. _____		_ _ _ _ _ _ _
i. _____		_ _ _ _ _ _ _
j. _____		_ _ _ _ _ _ _
k. _____		_ _ _ _ _ _ _
l. _____		_ _ _ _ _ _ _
m. _____		_ _ _ _ _ _ _
n. _____		_ _ _ _ _ _ _

3. Lääkäri määrää kotona käytössä oleva / ollut **tarvittaessa otettava lääkitys** ja sen annostelu viimeisen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa (tutkittavan itsensä ilmoittama / haastattelu + reseptit + lääkekortin perusteella)

Lääkkeen kauppamerkki		
Nimi (ja vahvuus)	Annostus ja lääkemuoto	ATC-koodi
a. _____		_ _ _ _ _ _ _
b. _____		_ _ _ _ _ _ _
c. _____		_ _ _ _ _ _ _
d. _____		_ _ _ _ _ _ _
e. _____		_ _ _ _ _ _ _
f. _____		_ _ _ _ _ _ _
g. _____		_ _ _ _ _ _ _

h.	_____	_ _ _ _ _ _ _
i.	_____	_ _ _ _ _ _ _
j.	_____	_ _ _ _ _ _ _
k.	_____	_ _ _ _ _ _ _
l.	_____	_ _ _ _ _ _ _
m.	_____	_ _ _ _ _ _ _

4. Potilaan **säännöllisesti kotona käyttämä itsehoitolääkitys sekä vitamiinit ja luontaistuotteet**, niiden annostelu viimeisen viikon aikana (tutkittavan itsensä ilmoittama) ennen sairaalaan tuloa.

Valmisteen kauppamerkki

Nimi (ja vahvuus)	Annostus ja muoto	ATC-koodi
a. _____		_ _ _ _ _ _ _
b. _____		_ _ _ _ _ _ _
c. _____		_ _ _ _ _ _ _
d. _____		_ _ _ _ _ _ _
e. _____		_ _ _ _ _ _ _
f. _____		_ _ _ _ _ _ _

5. Potilaan **tarvittaessa kotona käyttämä itsehoitolääkitys sekä vitamiinit ja luontaistuotteet**, niiden annostelu viimeisen viikon aikana (tutkittavan itsensä ilmoittama) ennen sairaalaan tuloa.

Valmisteen kauppamerkki

Nimi (ja vahvuus)	Annostus ja muoto	ATC-koodi
a. _____		_ _ _ _ _ _ _
b. _____		_ _ _ _ _ _ _
c. _____		_ _ _ _ _ _ _
d. _____		_ _ _ _ _ _ _
e. _____		_ _ _ _ _ _ _
f. _____		_ _ _ _ _ _ _

6. Käyttätkö säännölliseen käyttöön tarkoitettuja reseptilääkkeitänne kotona ollessanne säännöllisesti

1. otan aivan säännöllisesti ohjeiden mukaan
2. otan lääkkeitä omien tuntemusteni mukaan
3. unohdan joskus säännöllisten lääkkeiden oton
4. en käytä lääkkeitä ollenkaan

OMAN TERVEYDEN, LIIKUNTAKYVYN JA MUISTIN KOKEMINEN

7. Millaiseksi olette kokenut oman terveyttenne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa (ennen mahdollista äkillistä sairastumista)?

1. Hyväksi
2. Kohtalaiseksi
3. Huonoksi

8. Liikuntakyky edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa (ennen mahdollista äkillistä sairastumista)

1. Olen pystynyt kävelemään normaalisti (vaikeuksitta) sisällä, ulkona ja portaissa.
2. Olen pystynyt kävelemään vaikeuksitta sisällä, mutta ulkona ja/tai portaissa on pieniä vaikeuksia.
3. Olen pystynyt kävelemään ilman apua sisällä (apuvälinein tai ilman), mutta ulkona ja/tai portaissa melkoisin vaikeuksin tai toisen avustamana.
4. Olen pystynyt kävelemään sisälläkin vain toisen avustamana.
5. Olen ollut täysin liikuntakyvytön ja vuodepotilas.

9. Suoriutuminen kauppa-, posti-, pankki- ja apteekkiasioiden hoidossa (edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)

1. Itsenäisesti
2. Toisen avustamana
3. Ei ollenkaan, muut ovat tehneet

10. Millaiseksi olette kokenut muistinne kokonaisuutta ajatellen edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa verrattuna muihin samanikäisiin.

1. Ikää vastaavaksi eli samanlaiseksi kuin ikäisilläni
2. Lievästi heikentyneeksi verrattuna samanikäisiin
3. Selvästi heikentyneeksi verrattuna samanikäisiin

11. Tarkemmin ottaen, millaiseksi olette kokenut muistinne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa?

1. Olen unohdellut joskus harvoin pieniä yksittäisiä asioita.
2. Olen unohdellut usein pieniä yksittäisiä asioita.
3. Lähimuistini on ollut selvästi heikentynyt eli olen unohdellut usein äskettäin tapahtuneita asioita.
4. Lähi- ja kaukomuistini ovat olleet selvästi heikentyneet eli olen unohdellut usein äskettäin tapahtuneita asioita ja kaukaisempia asioita.

MUISTI JA KOGNITIIVISET TOIMINNOT

12. MMSE

	Oikein	Virh.
i. Mikä vuosi nyt on?	0	1
ii. Mikä vuodenaika nyt on?	0	1
iii. Monesko päivä tänään on?	0	1
iv. Mikä viikonpäivä tänään on?	0	1
v. Mikä kuukausi nyt on?	0	1
vi. Missä maassa olemme?	0	1
vii. Missä läänissä olemme?	0	1
viii. Mikä on tämän paikkakunnan nimi?	0	1
ix. Mikä on tämä paikka jossa olemme?	0	1
x. Monennessako kerroksessa olemme?	0	1
xi. Seuraavassa pyydän Teitä painamaan mieleenne kolme sanaa, kun olen sanonut ne, toistakaa perässäni.		

PAITA – RUSKEA – VILKAS

Paita	0	1
Ruskea	0	1
Vilkas	0	1

(Merkitään ensimmäisellä kerralla muistetut sanat. Jos ensimmäisessä toistossa tulee virheitä, sanoja kerrataan kunnes kaikki kolme sanaa on opittu.

Toistoja _____. (Enintään 5.)

- xii. Nyt pyydän Teitä vähentämään 100:sta 7 ja saamastanne jäännöksestä 7 ja edelleen vähentämään 7, kunnes pyydän Teitä lopettamaan.

93	0	1
86	0	1
79	0	1
72	0	1
65	0	1

(Kysymys voidaan toistaa kerran, jos sitä ei heti ymmärretä. Jos henkilö tekee välillä virheen, mutta jatkaa siitä oikein vähentäen 7 virheellisestä luvusta, tulee vääriä vastauksia 1. Kynää ja paperia ei saa käyttää.)

- xiii. Mitkä olivat ne kolme sanaa, jotka pyysin Teitä painamaan mieleenne.

PAITA	0	1
RUSKEA	0	1
VILKAS	0	1

- xiv. Nyt kysyn Teiltä kahden esineen nimeä.

a. Mikä tämä on? – näytetään rannekelloa

0 1

b. Mikä tämä on? – näytetään lyijykynää

0 1

- xv. Nyt luen Teille lauseen. Pyydän Teitä toistamaan sen perässäni:

EI MITÄÄN MUTTIA EIKÄ JOSSITTELUA

0 1

- xvi. Seuraavaksi annan Teille paperin ja pyydän Teitä tekemään sille jotain.

(Paperi asetetaan pöydälle tutkittavan eteen.)

Ottakaa paperi vasempaan käteenne. Taittakaa se keskeltä kahtia ja asettakaa polvienne päälle. (Ohjeita ja lausetta ei saa toistaa eikä henkilöä saa auttaa.)

Ottaa paperin vasempaan käteen	0	1
Taittaa sen	0	1
Asettaa paperin polville	0	1

xvii. Näytän Teille tekstin ”SULKEKAA SILMÄNNE”. Pyydän Teitä lukemaan sen ääneen ja noudattamaan sen ohjetta.

0 1

xviii. Kirjoittakaa kokonainen lyhyt lause mielenne mukaan.

0 1

xix. Voisitteko piirtää tämän kuvion alapuolelle samanlaisen kuvion (erillinen lomake). (Annetaan piste, jos kaikki sivut ja kulmat ovat tallella ja leikkauspinta on nelikulmainen.)

0 1

Yhteispisteet _____ (Jos alle 17, haastattelu päättyy tähän.)

MASENNUSOIREET

13. DEPS-seulan kysymykset

	Viimeksi kuluneen kuukauden aikana	Ei lainkaan	Jonkin verran	Melko paljon	Erittäin paljon
a. Kärsin unettomuudesta	0	1	2	3	
b. Tunsin itseni surumieliseksi	0	1	2	3	
c. Minusta tuntui, että kaikki vaatii ponnistusta	0	1	2	3	
d. Tunsin itseni tarmottomaksi	0	1	2	3	
e. Tunsin itseni yksinäiseksi	0	1	2	3	
f. Tulevaisuus tuntui toivottomalta	0	1	2	3	
g. En nauttinut elämästäni	0	1	2	3	
h. Tunsin itseni arvottomaksi	0	1	2	3	
i. Tunsin, että kaikki ilo on hävinnyt elämästä	0	1	2	3	
j. Minusta tuntui, ettei alakuloisuuteni hellittänyt edes perheeni tai ystäväni avulla	0	1	2	3	

KOETTU VIRKEYS, NUKKUMINEN JA KAATUILUTAIPUMUS

14. Oletteko kokenut itsenne virkeäksi aamulla herättyänne (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)?
1. Kyllä, tavallisesti
 2. Kyllä, harvoin
 3. En koskaan
15. Montako tuntia keskimäärin vuorokaudessa olette nukkunut (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)?
- b. öisin _____
- c. päivisin _____ ?
16. Montako kertaa öisin keskimäärin olette heräillyt (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)? _____
17. Oletteko nukahtanut helposti heräämisen jälkeen (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)?
1. Kyllä
 2. Ei
18. Onko Teillä ollut väsymystä päivisin (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)?
3. On, usein
 4. On, joskus
 5. Ei
19. Onko Teillä ollut huimausta (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)?
6. On, usein
 7. On, joskus
 8. Ei
20. Onko Teillä ollut kaatuilutaipumusta (tilanne edeltäneen viikon aikana ennen sairaalaan tuloa)?
1. On, usein

2. On, joskus

3. Ei

LÄÄKKEITÄ KOSKEVIEN TIETOJEN ANTAJAT

21. Kuinka paljon yleisesti ottaen olette saanut tietoja lääkkeiden **vaikutuksista**?

	Ei lainkaan	Vähän	Jonkin verran	Paljon
a. Lääkäriltä	0	1	2	3
b. Sairaanhoidajalta	0	1	2	3
c. Terveystenhoitajalta	0	1	2	3
d. Apteekin henkilökunnalta	0	1	2	3
e. Omaisilta	0	1	2	3
f. Muilta, keneltä?	0	1	2	3

22. Kuinka paljon yleisesti ottaen olette saanut tietoja lääkkeiden **haittavaikutuksista**?

	Ei lainkaan	Vähän	Jonkin verran	Paljon
g. Lääkäriltä	0	1	2	3
h. Sairaanhoidajalta	0	1	2	3
i. Terveystenhoitajalta	0	1	2	3
j. Apteekin henkilökunnalta	0	1	2	3
k. Omaisilta	0	1	2	3
l. Muilta, keneltä?	0	1	2	3

23. Mistä yleensä ottaen olette saanut tietonne lääkkeiden **vaikutuksista** (tärkein tietolähde)?

24. Mistä yleensä ottaen olette saanut tietonne lääkkeiden **haittavaikutuksista** (tärkein tietolähde)?

**PERUSTERVEYDENHUOLLON POTILAIEN BENTSODIATSEPIINEN KÄYTTÖ
KOTONA JA POTILAIEN TIEDOT BENTSODIATSEPIINEISTA**

KYSELYLOMAKE 2 (VAIN BENTSODIATSEPIINEJA KÄYTTÄVÄT) ID|_|_|_|_|

Haastattelupäivä |_|_|.6.2004

Haastattelija: Juha Puustinen

Haastateltavan nimi _____

Sukupuoli 1. mies 2. nainen

Sotu |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|

**LÄÄKEHOIDON TOTEUTUMINEN KOTONA JA KOKEMUKSET
BENTSODIATSEPIINEISTA**

25. Onko teillä omalääkäri terveyskeskuksessa tai käyttökö muualla pääasiassa yhden ja saman lääkärin vastaanotolla?

1. Kyllä
2. Ei

26. Potilaan **säännöllisesti** edeltäneen viikon aikana kotona käyttämät bentsodiatsepiinivalmisteet ja annokset

Lääkkeen kauppamerkki		
Nimi (ja vahvuus)	Annostus ja lääkekuoto	ATC-koodi
a. _____		_ _ _ _ _ _ _
b. _____		_ _ _ _ _ _ _
c. _____		_ _ _ _ _ _ _

27. Potilaan **tarvittaessa** edeltäneen viikon aikana kotona käyttämät bentsodiatsepiinivalmisteet ja annokset

Lääkkeen kauppamerkki		
Nimi (ja vahvuus)	Annostus ja lääkekuoto	ATC-koodi
d. _____		_ _ _ _ _ _ _
e. _____		_ _ _ _ _ _ _
f. _____		_ _ _ _ _ _ _

28. Miten potilas on ottanut näitä **tarvittaessa** otettavia lääkkeitä?

Seuraavissa kysymyksissä ”bentsodiatsepiini” tai ”bentsodiatsepiinilääkitys” korvataan kysyttäessä haastateltavan käytössä olevan bentsodiatsepiiniryhmän lääkkeen kauppanimellä.

29. Oletteko ottanut bentsodiatsepiininne annosohjeen mukaisesti?

a.

1. kyllä
2. ei, minkä annoksen ja montako kertaa päivittäin?

b.

1. kyllä
2. ei, minkä annoksen ja montako kertaa päivittäin?

c.

1. kyllä
2. ei, minkä annoksen ja montako kertaa päivittäin?

d.

1. kyllä
2. ei, minkä annoksen ja montako kertaa päivittäin?

e.

1. kyllä
2. ei, minkä annoksen ja montako kertaa päivittäin?

30. Minä vuonna **säännöllisesti** käyttämäne bentsodiatsepiinilääkityksenne on aloitettu?

- a. Vuonna _____
- b. Vuonna _____
- c. Vuonna _____

31. Mihin sairauteen, syyhyn tai oireeseen **säännöllisesti** käyttämäne bentsodiatsepiini on aloitettu?

- a. _____
- b. _____
- c. _____

32. Minä vuonna **tarvittaessa** käyttämäne bentsodiatsepiinilääkityksenne on aloitettu?

- d. Vuonna _____
- e. Vuonna _____
- f. Vuonna _____

33. Mihin sairauteen, syyhyn tai oireeseen **tarvittaessa** käyttämäne bentsodiatsepiini on aloitettu?

- d. _____
- e. _____
- f. _____

34. Koitteko, että bentsodiatsepiinilääkityksestä olisi ollut aluksi hyötyä?

- a.
 - 1. kyllä, mitä? _____
 - 2. ei _____
- b.
 - 1. kyllä, mitä? _____
 - 2. ei _____
- c.
 - 1. kyllä, mitä? _____
 - 2. ei _____
- d.
 - 1. kyllä, mitä? _____

- e.
2. ei _____
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____

35. Koetteko bentsodiatsepiinilääkityksestänne olevan nykyisin hyötyä?

- a.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- b.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- c.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- d.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- e.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____

36. Saitteko bentsodiatsepiinilääkityksestänne aluksi haittavaikutuksia?

- a.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- b.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- c.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- d.
1. kyllä, mitä? _____

- e.
2. ei _____
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____

37. Koetteko saavanne bentsodiatsepiinilääkityksestänne nykyisin haittavaikutuksia?

- a.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- b.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- c.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- d.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____
- e.
1. kyllä, mitä? _____
2. ei _____

LÄÄKEAINERYHMÄN HYÖDYT JA HAITAT

38. Onko kukaan seuraavista kertonut bentsodiatsepiinien

i. hyödyllisistä vaikutuksista?

	ei	kyllä, mitä?
1. lääkäri	1	2

2. sairaanhoitaja	1	2

3. terveydenhoit.	1	2	_____

4. apteekin	1	2	_____
työntekijä			_____
5. omainen	1	2	_____

6. muu, kuka?			_____

ii. haitoista?

	ei	kyllä, mitä?	
1. lääkäri	1	2	_____

2. sairaanhoitaja	1	2	_____

3. terveydenhoit.	1	2	_____

4. apteekin	1	2	_____
työntekijä			_____
5. omainen	1	2	_____

6. muu, kuka?			_____

39. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit menettävät tehonsa pitkäaikaisen käytön yhteydessä?

1. kyllä
2. ei

40. Tiedätkö, että bentsodiatsepiineihin muodostuu riippuvuus ja niistä on vaikea päästä eroon?

1. kyllä
2. ei

41. Tiedätkö, että bentsodiatsepiinihoidon äkillinen lopetus aiheuttaa vieroitusoireita?

1. kyllä
2. ei

42. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit aiheuttavat päiväväsymystä?

1. kyllä
2. ei

43. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit aiheuttavat muistin heikkenemistä?

1. kyllä
2. ei

44. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit aiheuttavat lihasheikkoutta?

1. kyllä
2. ei

45. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit aiheuttavat masennusta?

1. kyllä
2. ei

46. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit eivät tehoa ja edistä unen saamista pitkäaikaisen käytön yhteydessä?

1. kyllä
2. ei

47. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinit voivat johtaa siihen, että niiden käyttäjä kaatuilee toistuvasti?

1. kyllä
2. ei

48. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiineilla ja alkoholilla on toisiaan voimistava vaikutus?

1. kyllä

2. ei

49. Oletteko koskaan yrittänyt lopettaa bentsodiatsepiinien käytön?

1. kyllä, milloin? _____

2. ei

50. VAIN JOS ON LOPETTANUT TAI YRITTÄNYT LOPETTAA

a. Tuliko vieroitusoireita?

7. kyllä, mitä? _____

8. ei

b. Miksi aloititte bentsodiatsepiinien käytön uudestaan?

51. Haluaisitteko nyt lopettaa bentsodiatsepiinien käytön?

1. kyllä

2. ei

52. Oletteko tietoinen, että bentsodiatsepiinien käyttö pitää lopettaa asteittain vieroitusoireiden esiintymisen estämiseksi?

1. kyllä

2. ei

Bentsodiatsepiinien käyttö pitää lopettaa asteittain kuukausien aikana oman lääkärin valvonnassa.

Liian nopea lääkityksen lopettaminen voi johtaa vieroitusoireiden esiintymiseen.

[illegible]

_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _
_ _ _	_ _ .	_ _	_____	_ _ _	,	_ _ _

53. Onko kyseisen päivän bentsodiatsepiinilääkitys ollut sama kuin potilaan kotona käyttämä bentsodiatsepiinilääkitys?

1. kyllä
2. ei, miksi ja miten poikennut?

Verinäyte bentsodiatsepiinien määrittämiseen otettu |_|_|.6.2004, klo |_|_|.|_|_|.

Bentsodiatsepiinimääritys otetaan seuraavia lääkkeitä käyttäviltä:

- oksatsepaami (*Opamox®*, *Oxamin®*, *Oxepam®*)
- tematsepaami (*Normison®*, *Tenox®*)
- tsopikloni (*Imovane®*, *Zopiclon®*, *Zopiclone®*, *Zopinox®*)

Kyseessä on kotikäytön tutkiminen ja kotikäytön aiheuttamien veripitoisuuksien määrittäminen. Verinäyte bentsodiatsepiinimäärityksiä varten otetaan potilaan sairaalaantulopäivää seuraavana aamuna.

Näytteenottoaamuna potilas ei saa ottaa bentsodiatsepiinia sisältäviä lääkkeitä. Näytteen ottoa edeltävänä päivänä eli ensimmäisenä sairaalapäivänä potilaan lääkitys bentsodiatsepiinien osalta on oltava sama kuin kotona! Poiketa saa vain erittäin rauhattomien potilaiden osalta.